



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **FARMACOGENÉTICA APLICADA AO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho submetido por  
**Rita Margarida Valadas Leiras**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**setembro de 2016**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **FARMACOGENÉTICA APLICADA AO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho submetido por  
**Rita Margarida Valadas Leiras**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Professora Doutora Ana Clara Ribeiro**

**setembro de 2016**





## Agradecimentos

Ao Pai, pelo apoio incondicional e paciência sem fim, não só nos últimos cinco anos, mas nos últimos 23. À Mãe, por ser a senhora que é. Por sempre se preocupar, pelos carinhos e mimos durante as minhas longas noites de estudo. À avó, por ser a minha melhor amiga. Por sempre acreditar em mim, mesmo quando eu própria duvidei. Ao meu pequeno grande amor, pelo apoio, amor, amizade, e sem o qual os sonhos ficariam para sempre sonhos. À minha pequenina Inês, que será sempre um bebé grande, passe o tempo que passar.

À Professora Deolinda, um obrigado nunca será suficiente.

Um agradecimento especial à Professora Ana Clara, pelo apoio incondicional, dedicação e paciência. Pelo carinho durante todos estes meses de corrida contra o tempo, e por todo o profissionalismo. Não poderia ter pedido melhor orientadora.

Por último, e não menos importantes, a toda a família Egas Moniz que cresceu comigo. À Inês, Jéssica, Luísa, Mariana, Sara, Beatriz, Andreia, ao Alex, Piranha e Diogo, António e Burrinhas por terem sido os amigos irrepreensíveis que foram, ao longo destes 5 anos. Obrigada!



## Resumo

Com o envelhecimento da população e a sua prevalência crescente, a demência tornou-se um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento. A causa de demência mais comum é a Doença de Alzheimer. A fisiopatologia da doença passa pela acumulação de emaranhados neurofibrilares e placas senis de proteínas, bem como a perda neuronal acentuada. Sabe-se que é uma doença multifactorial, poligénica, com genes associados que aumentam o risco de doença. Como estratégia terapêutica, os principais fármacos utilizados são Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina e Memantina. Os três primeiros são inibidores da acetilcolinesterase com diferentes características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, metabolizados maioritariamente por enzimas da família citocromo P450 (CYP2D6, CYP3A4). A Memantina é um antagonista dos recetores de NMDA. O objetivo terapêutico passa por retardar a deterioração cognitiva e melhorar a sintomatologia comportamental.

O objetivo desta monografia consistiu numa abordagem à Doença de Alzheimer, do ponto de vista da farmacogenética. Através de uma revisão bibliográfica, procurou-se justificar as diferentes respostas farmacológicas observadas para o mesmo medicamento em pacientes fenotipicamente semelhantes.

Estudos farmacogenéticos mostraram que a resposta terapêutica na Doença de Alzheimer é específica para cada genótipo, e que o genótipo APOE $\epsilon$ 4 $\epsilon$ 4 foi associado com a pior resposta à terapêutica. Paralelamente, pacientes portadores de variantes polimórficas no gene CYP2D6 são caracterizadas por metabolismo alterado por vários fármacos psicotrópicos, produzindo diferentes respostas terapêuticas. No entanto, a associação de variantes específicas no alelo APOE-4 e de outros genes (CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9) modula uma resposta terapêutica menor que genótipos sem variantes.

Assim, a Farmacogenética pode ser responsável por 20-95% da variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. A incorporação de protocolos de farmacogenética na investigação da Doença de Alzheimer, na prática clínica pode promover a otimização terapêutica, melhorar a eficácia e segurança.

Palavras-chave: APOE. CYP2D6. Doença de Alzheimer. Farmacogenética.



## Abstract

With an aging population and its increasing prevalence, dementia has become a major public health problem in developed and developing countries. The most common cause of dementia is Alzheimer's Disease. The pathophysiology of the disease involves the accumulation of neurofibrillary tangles and senile plaques, as well as pronounced neuronal loss. It is known to be a multifactorial disease, polygenic, associated with genes that increase the risk of disease.

As a therapeutic strategy, the main drugs used are Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine. The first three are acetylcholinesterase inhibitors with different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, mainly metabolized by enzymes of the cytochrome P450 family (CYP2D6, CYP3A4). Memantine is an NMDA receptor antagonist. The therapeutic objective involves delaying the cognitive decline and improve the behavioral symptoms.

The purpose of this paper consisted of an approach to Alzheimer's Disease, from the viewpoint of pharmacogenetics. Through a literature review, we tried to justify the different pharmacological responses observed for the same drug in phenotypically similar patients.

Pharmacogenetic studies have shown that the therapeutic response in Alzheimer's Disease is specific for each genotype and that APOE $\epsilon$ 4 genotype was associated with poor therapy response. Similarly, patients with polymorphic variations in the CYP2D6 gene are characterized by altered metabolism of several psychotropic drugs producing different therapeutic responses. However, the association of specific variants in APOE-4 allele and other genes (CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9) modulates a minor genotypes therapeutic response without variants.

Thus, Pharmacogenetics may be responsible for 20-95% of the variabilities in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. The incorporation of pharmacogenetic research protocols of Alzheimer's disease in clinical practice can promote the therapeutic optimization to improve the efficiency and security.

**Keywords:** APOE. CYP2D6. Alzheimer's disease. Pharmacogenetics.



## Índice

Abstract.....	3
Índice de figuras .....	7
Índice de tabelas .....	8
Lista de abreviaturas.....	9
1. Introdução .....	11
1.1. Breve definição de doenças neuro degenerativas .....	12
2. Doença de Alzheimer.....	15
2.1. Epidemiologia.....	15
2.2. Caracterização Clínica .....	16
2.3. Fisiopatologia.....	18
2.4. Diagnóstico .....	20
2.5. Farmacogenética .....	23
2.5.1. Enzimas de Fase I do Metabolismo (CYP).....	27
2.5.1.1. CYP2D6 .....	29
2.5.2. Enzimas de fase II do Metabolismo.....	30
2.5.3. ApoE e Resposta Terapêutica .....	31
3. Tratamento .....	33
3.1. Inibidores da Acetilcolinesterase .....	34
3.1.1. Donepezilo .....	36
3.1.2. Galantamina: .....	37
3.1.3. Rivastigmina .....	38
3.2. Antagonista N-metilo-d-aspartato.....	39
3.2.1. Memantina.....	39
4. Prospetivas futuras .....	41
5. Conclusão.....	45

6. Referências Bibliográficas .....	47
-------------------------------------	----



Índice de figuras

Figura 1 - Principais causas de demência.....	12
Figura 2 - Formação de placas de proteína A $\beta$ .....	18
Figura 3 - Demonstração ilustrativa da desintegração dos microtúbulos neuronais e formação de emaranhados de proteína tau. ....	19
Figura 4 - Esquema comparativo entre um cérebro saudável e dois estádios da DA, referenciando a zona do hipocampo, concretamente corno temporal adjacente do ventrículo lateral.....	22
Figura 5 - Principais enzimas de metabolização de fase II.....	30

Índice de tabelas

Tabela 1 - Comparação das características farmacológicas de 4 inibidores da Acetilcolinesterase.....	35
Tabela 2 - Farmacogenética de fármacos anti demência.....	40
Tabela 3 - Anticorpos monoclonais em desenvolvimento no tratamento da Doença de Alzheimer. ....	43

Lista de abreviaturas

A $\beta$  – Proteína Amilóide  $\beta$

Ach – Acetilcolina

AchE – Acetilcolina Esterase

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção

ApoE $\epsilon$ 4 – Apolipoproteína E variante 4

APP – Amyloid precursor protein

BchE-K – K variant of butyrylcholinesterase

Ca<sup>2+</sup> - Ião Cálcio

CitP450 – Citocromo P450

COMT – Cathecol-O-methyltransferase

DA – Doença de Alzheimer

DNA – Desoxirribonucleotid acid

DPD – dihydropyrimidine dehydrogenase

GSTs – Glutathione S-transferases

HMT – Histamine methyl-transferse

iAchE – Inibidor da Acetilcolina esterase

LCR – Líquido cefalorraquidiano

NAT – N-acetyl transferase

PET – Psitron emisson tomography

RMN – Ressonância magnética

RTM – Reverse Translational Medice

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Single nucleotide polymorfism

ST – Sulfotransferases

TPMT – Thiopurine metiltransferase

UGTs – Uridine 5'-thriphosphate glucuronosyl transferases

## 1. Introdução

Foram duas as razões que me levaram a analisar a Doença de Alzheimer. Um filme que, há cerca de 2 anos estreou no cinema, uma história verídica sobre uma família onde a doença estava presente, despertou a minha atenção o suficiente para pensar que, se um dia, ainda a estudar, tivesse oportunidade de escrever sobre a Doença de Alzheimer, não hesitaria. O filme – I’m Alice – com Julianne Moore no papel principal, relata a história de uma família onde a mãe passa por todos os estádios da doença e como a família se vai adaptando e a reagindo a todo o processo. Emocionalmente forte, despertou uma curiosidade para a perceção dos mecanismos da doença e das diferentes respostas à terapêutica.

Por outro lado, não tinha noção do sem número de perguntas que continuam por responder e menos ainda da quantidade de novos casos identificados anualmente. Assim, surgiu a oportunidade de escrever sobre o tema.

É objetivo da presente monografia, uma abordagem da Doença de Alzheimer do ponto de vista da farmacogenética. Primeiramente será feita uma breve caracterização da doença, epidemiologia e fisiopatologia. Posteriormente, serão indicadas as principais terapêuticas utilizadas no controlo da doença bem com os genes envolvidos na resposta do organismo às mesmas.

A metodologia utilizada neste trabalho foi a pesquisa bibliográfica exaustiva de informação nas bases de dados Medline/PubMed e BioMed Central. Foram também consultados alguns livros de referência. A pesquisa foi feita em Inglês e Português com algumas das seguintes palavras-chave: “*Alzheimer’s disease*” em combinação com “*history*”, “*epidemiology*”, “*treatment*”, “*genetics*”, “*pharmacogenetics*”, “*pharmacogenomics*”, “*immunotherapy*”, “*cholinesterase inhibitors*” e “*memantine*”.

Finalmente, existirá uma breve referência a perspectivas futuras de tratamento e de ensaios clínicos que estejam a decorrer.

### 1.1. Breve definição de doenças neuro degenerativas

O termo doença neuro degenerativa é utilizado para condições fisiológicas que, primeiramente, afetam neurónios ao nível cerebral. Os neurónios, juntamente com o cérebro e espinal medula, formam o que designamos de sistema nervoso. Os neurónios são as únicas células do organismo humano que, após lesão, não possuem capacidade de regeneração ou multiplicação, por outras palavras, quando um neurónio morre ou é danificado, a sua atividade no organismo não pode ser substituída, perde-se.

Como exemplos de doenças neuro degenerativas temos a Doença de Huntington, Esclerose Lateral Amiotrófica, Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer, sendo a última abordada de forma detalhada, seguidamente, e que representa, do grupo, a causa mais frequente de demência relacionada com a idade, como é possível observar na figura 1 (Barber, 2012; Fridman, Gregório, Neto, & Ojopi, 2004).

A demência é uma síndrome que descreve uma ampla gama de sintomas associados a um declínio de memória e outras funções psicomotoras. Caracteriza-se pela redução da função intelectual, incluindo o desenvolvimento de défices cognitivos, linguagem e emocionais que podem afetar a habilidade para tarefas da vida diária dos seus portadores, levando a uma desintegração de personalidade (Devshi et al., 2015; Salawu, Umar, & Olokoba, 2011).

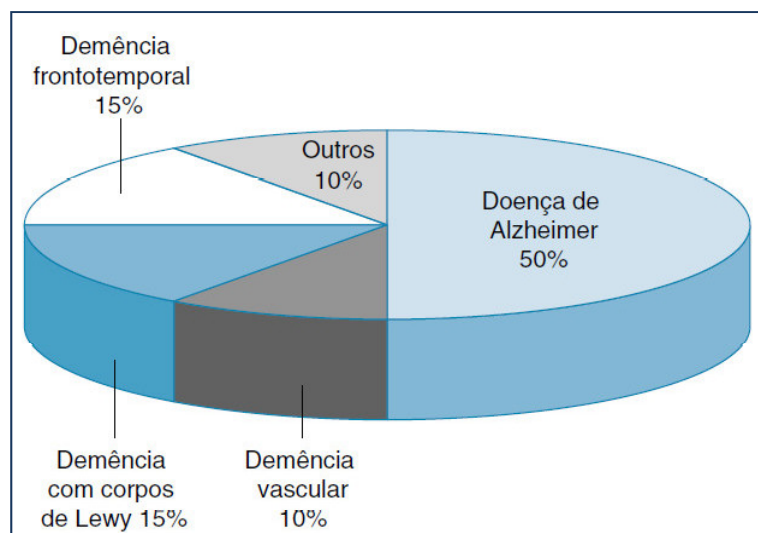


Figura 1 - Principais causas de demência. Adaptado de: <http://neuropsicopedagogianasaladeaula.blogspot.pt/2013/01/demencia.html>

Atualmente, classificam-se as doenças neuro degenerativas como debilitantes do sistema nervoso sem tratamento disponível, uma vez que levam a uma degeneração e/ou morte progressiva das células nervosas. Os tratamentos ainda não se mostraram suficientemente eficazes devido à elevada variabilidade patológica da DA (Schlachetzki, Saliba, & de Oliveira, 2013). Com vários genes possivelmente associados, a DA representa molecularmente um grupo heterogêneo de doenças. Como resultado, nem todos os pacientes vão responder ou responder da mesma forma a um determinado agente terapêutico (Nogueira, Almeida, & Ojopi, 2006).





## **2. Doença de Alzheimer**

### **2.1. Epidemiologia**

A Doença de Alzheimer (DA), identificada há mais de 100 anos por Alois Alzheimer (1864-1996), integra um grupo de doenças neuro degenerativas sendo, dentro do grupo, a principal causa de demência a nível mundial (Qiu, Kivipelto, & Von Strauss, 2009; Scheltens et al., 2016).

Segundo o relatório mundial para a prevalência da Doença de Alzheimer, em 2015 existiam mais de 46,8 milhões de doentes diagnosticados, com uma estimativa de 74,7 milhões para 2030 e de 131,5 milhões de diagnósticos para 2050 (Prince et al., 2015).

Atualmente em Portugal, a Ordem dos Médicos estima que existam cerca de 110.000 casos diagnosticados com DA (Santana, Farinha, Freitas, Rodrigues, & Carvalho, 2015).

Estes dados são suportados pelo rápido envelhecimento da população mundial, condições incondicionalmente associadas (Qiu et al., 2009). A prevalência da DA aumenta exponencialmente com a idade, revelando um marcado aumento após os 65 anos de idade. Estudos realizados em 1998 por Brookmeyer e colaboradores (Brookmeyer, Gray, & Kawas, 1998) concluíram que a incidência da DA, depois dos 60 anos, duplica a cada 5 anos e aumenta 0,17% por ano após os 65 anos de idade, 0,71%, 1,0% e 2,92%, respetivamente, aos 75, 77 e 85 anos de idade.

Em idades superiores a 85 anos mais de um terço da população, em média, apresentam sintomas e sinais de demência correlacionados com a DA (Mayeux, 2006; Qiu et al., 2009). Após esta idade, a incidência é de 2,92% por ano (Mayeux, 2006).

Deste modo, a idade apresenta-se como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da DA e contribui para que a doença constitua um problema de Saúde Pública de grande impacto nas próximas décadas, declarações feitas por especialista da ONU (“Doença de Alzheimer não é tratada de forma suficiente a nível mundial | Rádio das Nações Unidas,” 2015).

A Doença de Alzheimer pode ter uma causa genética ou ser de origem esporádica (Thies, William, 2013). Os fatores que aumentam os riscos de Doença de Alzheimer incluem, por ordem de relevância: alelo apoE $\epsilon$ 4, género – risco 3 vezes superior no sexo feminino, baixa educação, história familiar de presença de Doença de Alzheimer, doença arterial coronária, traumatismo craniano significativo, hipertensão arterial,

diabetes, tabagismo, obesidade e dieta rica em gorduras, esta última ainda não totalmente entendida mas talvez quando em combinação com a presença do alelo apoEε4 (Mayeux, 2006; Pooler et al., 2013; Povova et al., 2012; Scheltens et al., 2016).

Por outro lado, fatores como maior desenvolvimento intelectual, níveis de educação superiores, integração social bem como a realização de atividades como tocar um instrumento musical ou dançar, mostraram-se um aspeto positivo na diminuição do risco de DA (Verghese, Lipton, Hall, Kuslansky, & Katz, 2003).

## 2.2. Caracterização Clínica

De um largo espectro de doenças neuro degenerativas causadoras de demência, a Doença de Alzheimer é a principal e mais comum (Pleckaityte, 2010). O seu curso de desenvolvimento é conhecido, no entanto as várias etapas do processo não são lineares, não sendo o diagnóstico feito sempre na mesma fase da doença (Cruz, Pais, Teixeira, & Nunes, 2004).

Assim, podemos dizer que a DA afeta diferentes pessoas de diferentes maneiras, mas que a idade avançada surge como principal fator de risco, sendo todos os outros referidos anteriormente, cumulativos com este (Qiu et al., 2009).

A sintomatologia mais comum é a gradual dificuldade em aceder a informação guardada, principalmente informação adquirida recentemente. Segundo a *Alzheimer's Association*, os primeiros neurónios a sofrer malformações e degeneração são os envolvidos na formação de novas memórias. Progressivamente, outros neurónios são afetados e os sintomas surgem (“2013 Alzheimer's disease facts and figures,” 2013).

São estes:

- Perda de memória, interferindo com a rotina diária
- Dificuldade em planejar e resolver problemas
- Dificuldade em tarefas de casa, trabalho e lazer
- Confusão no tempo e espaço
- Problemas na fala e escrita, nomeadamente confusão com as palavras
- Perda de capacidade de recriar situações ou perceber descrição de imagens
- Sintomas neuropsiquiátricos como psicoses e mudanças de humor

O doente começa a apresentar os primeiros sintomas desfasadamente dos primeiros danos cerebrais (Alves, Correia, Miguel, Alegria, & Bugalho, 2012). Quer isto dizer que, alterações neurológicas antecedem os sintomas visíveis e que, muitas vezes, a sua identificação passa por uma maior atenção por parte de familiares e pessoas mais próximas, na identificação de sinais de perda de memória e outras funções cognitivas por ocorrência de disfunção sináptica (Cruz et al., 2004).

Em estados mais avançados da doença, o paciente começa a ter necessidade de acompanhamento para a realização das suas tarefas diárias e até mesmo de supervisão constante. Em estadios severos, o doente perde a capacidade de comunicação, reconhecimento familiar, pode tornar-se dependente de uma cama ou cadeira de rodas, ficando, a partir desse momento mais vulnerável a certo tipo de infeções como a pneumonia. Nesta altura o diagnóstico é claro devido à evidência de perturbação do comportamento (Cacabelos et al., 2010; Thies, William, 2013; Wimo, Winblad, & Grafstrom, 1999).

Apesar de todas as alterações funcionais que se vão desenvolvendo ao longo do processo patológico a autopsia continua, até aos dias de hoje a representar o único meio de diagnóstico definitivo, podendo o exame histológico tornar-se complementar (Cheeran, Lokensgard, & Schleiss, 2009; Perl, 2010; Zotova et al., 2013).

### 2.3. Fisiopatologia

Nos últimos 30 anos de pesquisa da doença de Alzheimer têm surgido evidências de que a acumulação de proteínas A $\beta$  e *tau* em placas amilóides e emaranhados neuronais estão relacionadas a processos neuro degenerativos no cérebro dos pacientes (Scheltens et al., 2016).

Pensa-se que as placas senis, localizadas no córtex cerebral, surjam antes das tranças neurofibrilares e até mesmo que provoquem ou, pelo menos, predisponham para a formação destas. São ambas constituídas por uma densidade imensa de micro filamentos (Alzheimer, Stelzmann, Schnitzlein, & Murtagh, 1995).

As placas senis são constituídas por proteína amilóide- $\beta$  (A $\beta$ ) e têm natureza extracelular com origem nos fragmentos precursores da glicoproteína amilóide (APP) transmembranar, por tradução (Bloom, 2014; Mohamed, Shakeri, & Rao, 2016). Como é possível observar na figura 2, os fragmentos vão-se acumulando e formando placas de tamanhos variáveis, processo que, em cérebros sem patologia não aconteceria, uma vez que os agregados proteicos acabavam por ser eliminados por enzimas proteolíticas como a neprelisina, por vias lisossomais e não lisossomais, por absorção pelos astrócitos e por mecanismos da microglia (Humpel, 2011; Kurz & Pernecky, 2011).

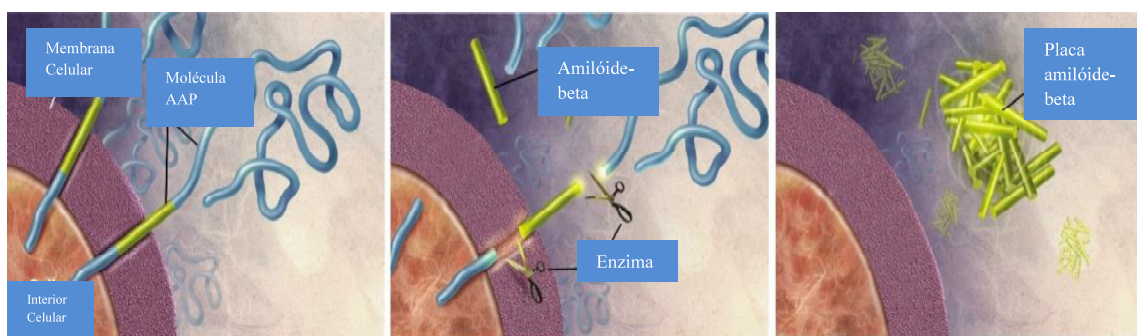


Figura 2 - Formação de placas de proteína A $\beta$ . Adaptado de: <https://maldealzheimer.worldpress.com/tag/tratamento-farmacologico-alzheimer-beta-amiloide-placas-senis/>

Há já varias décadas que se estuda a composição e formação de emaranhados neurofibrilares e, sabemos hoje, que como principal constituinte estão os microfilamentos de proteína *tau* acumulada hiperfosforilada (Holtzman, Morris, & Goate, 2011; Perl, 2010).

Esta tem como principal função a estabilização dos microtúbulos existentes no interior dos neurónios, que lhes confere estabilidade do citoesqueleto e estrutura, permitindo a sua manutenção e a possibilidade de contacto por sinapse com outros neurónios (Reddy, 2012). Por mecanismos de hiperfosforilação anormal, a *tau*, agora hiperfosforilada, forma agregados de microfilamentos que se vão acumulando no córtex, mecanismo ilustrado na figura 3 (Pooler et al., 2013).

A presença de agregados não é suficiente para fazer o diagnóstico da DA uma vez que, muitas outras patologias de doenças neuro degenerativas apresentam a mesma acumulação. Na DA esta acumulação é feita maioritariamente ao nível do córtex, região particular de aprendizagem e memória (Hyman, Van Hoesen, Damasio, & Barnes, 1984). Um estudo realizado em 2013 por Amy Pooler e colaboradores, concluiu que o processo de hiperfosforilação da proteína *tau*, se propaga entre neurónios (Pooler et al., 2013).

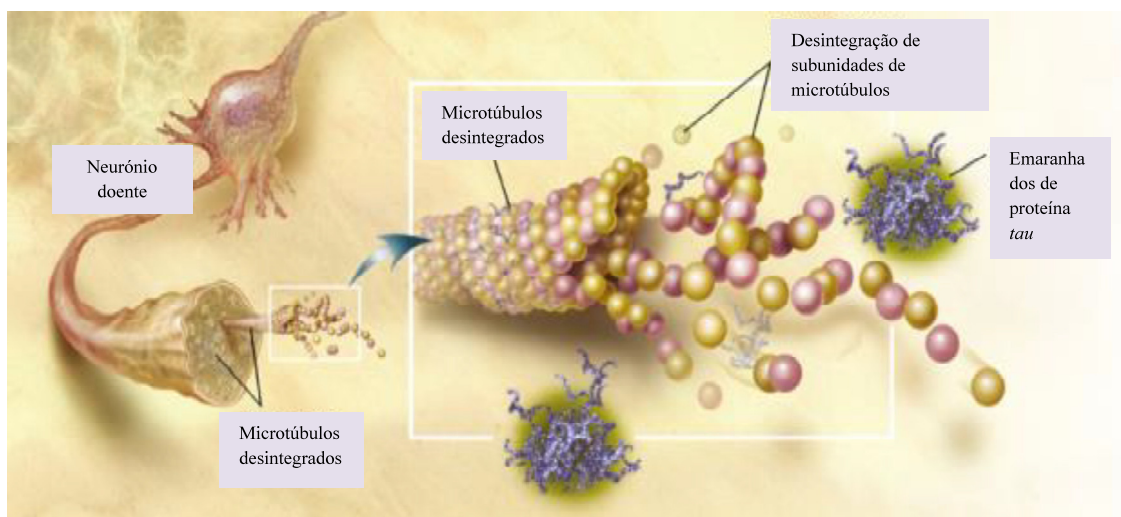


Figura 3 - Demonstração ilustrativa da desintegração dos microtúbulos neuronais e formação de emaranhados de proteína *tau*. Adaptado de: <https://www.viralglobalnews.com/2014/11/03/tau-protein-triggers-neuronal-death-process-alzheimers-say-researchers/>

Gradualmente, o circuito neuronal vai decaindo por falta de conexão entre neurónios, pois estes, estruturalmente afetados acabam por morrer. Os sintomas começam então a surgir, e à medida que as alterações se vão propagando ao longo de todo o campo cerebral e acabam por chegar ao neocórtex e atingem o sistema límbico, o diagnóstico é

atribuído e a classificação em estádios da doença pode ser feita de forma mais clara (Arnold, Hyman, Flory, Damasio, & Van Hoesen, 1991; Perl, 2010; Pooler et al., 2013).

Apesar de as proteínas  $\beta$ -amilóide e *tau* desempenharem um papel importante no desenvolvimento da doença de Alzheimer, outros mecanismos neuro degenerativos foram também propostos, incluindo respostas pró-inflamatórias, disfunção mitocondrial, stress oxidativo, apoptose e fatores genéticos e ambientais (Alves et al., 2012; Nelson & Schmitt, 2011).

A perda sináptica ocorre no início da doença e antes da deposição de placas de amilóide e de emaranhados neurofibrilares. Quando localizada no hipocampo e no neocórtex está associada ao declínio cognitivo (Alves et al., 2012).

#### 2.4. Diagnóstico

A maior parte dos casos são de DA esporádica sendo que apenas 2,5% são relativos à patologia por predisposição genética (Humpel, 2011).

A afirmação de um diagnóstico definitivo pode apenas ser feito com recurso aos dados clínicos do doente e com a realização de autópsia para a confirmação de acumulação de emaranhados neurofibrilares e placas de deposição de proteína *tau* (Humpel, 2011). No entanto a doença de Alzheimer pode, atualmente, ser diagnosticada com uma exatidão de 90% a 95% pelos profissionais de saúde especialistas com recurso ao historial clínico do doente, avaliação física, testes laboratoriais, abordagem imagiológica e avaliação neuropsicológica (Alves et al., 2012; Chu, 2012).

O diagnostico precoce é ainda muito difícil de conseguir pois a sintomatologia inicial é comum a várias patologias de demência. Segundo Humpel (2011), o ideal seria a utilização de um biomarcador específico para a DA capaz de a distinguir de outras patologias (Lam, Hollingdrake, Kennedy, Black, & Masellis, 2009). Torna-se importante porque o tratamento é diferente para cada uma.

Na DA os biomarcadores estabelecidos para medição quantitativa no líquido cefalorraquidiano, são: proteína *tau* total, proteína *tau* fosforilada e proteína  $\beta$ -amióide(1-42). É consensual que só a utilização conjunta dos três aumenta a probabilidade de um diagnóstico válido com uma sensibilidade de 95% e especificidade de 85% (K Blennow, 2004; Kaj Blennow, 2005; Degerman Gunnarsson et al., 2016; Marksteiner, Hinterhuber, & Humpel, 2007). No entanto, a recolha de amostra de LCR

em períodos regulares para análise torna-se insustentável pelos custos e inviável pela posição em que coloca o doente. A realização de punções lombares sistemáticas não são uma solução pelos seus efeitos adversos inerentes. Nesse sentido, estudos de investigação têm sido realizados com o intuito de identificar possíveis tecidos ou fluidos do organismo de mais fácil acesso como por exemplo o sangue (Humpel, 2011).

Outros meios de diagnóstico são também utilizados como biomarcadores genéticos, marcadores moleculares correspondentes a componentes da cascata fisiológica da doença, imagens como PET e RMN (Alves et al., 2012; McCorquodale & Myers, 2008).

O diagnóstico definitivo pode apenas ser feito quando o doente morre e se for autopsiado.

No exame macroscópico é possível a identificação de atrofia cerebral, maioritariamente na zona do hipocampo, responsável pelas funções de memória e linguagem, numa zona específica do corno temporal (Alves et al., 2012; Perl, 2010; Zotova et al., 2013). No entanto, em situações de idade mais avançada as mesmas lesões podem ser identificadas, não estando necessariamente relacionadas com a DA mas sim com o envelhecer natural, daí a necessidade de identificação de outras lesões neuropatológicas. Microscopicamente, as lesões cerebrais já referenciadas podem ser caracterizadas pela presença de placas extracelulares de  $\beta$ -amilóide e emaranhados neurofibrilares (Perl, 2010).

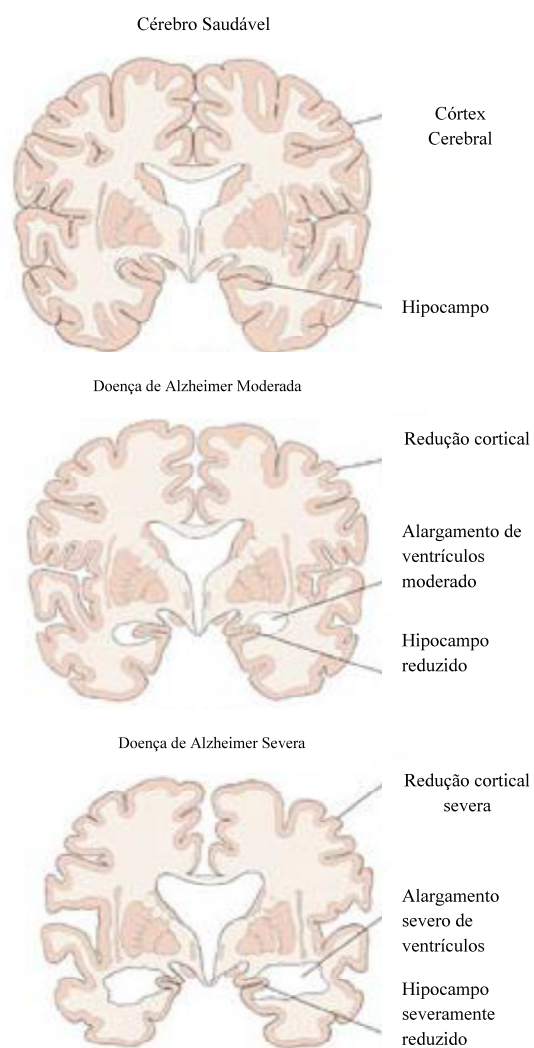


Figura 4 - Esquema comparativo entre um cérebro saudável e dois estádios da DA, referenciando a zona do hipocampo, concretamente corno temporal adjacente do ventrículo lateral. (Adaptado de <http://www.memeron.com/alzheimers.html>)



## 2.5. Farmacogenética

Para que um fármaco produza efeito biológico, as suas concentrações terapêuticas devem atingir o estado estacionário nos tecidos onde se localiza o seu alvo terapêutico. A Farmacocinética explica como é alcançada a concentração necessária, em função do tempo através de equações matemáticas que contemplam: a absorção a partir do local de administração, a distribuição ao longo dos tecidos, o metabolismo pelos diferentes sistemas enzimáticos e a sua excreção do organismo (ADME). Uma vez atingida a concentração terapêutica necessária, o fármaco vai produzir um efeito biológico medido por interações farmacodinâmicas. A farmacodinâmica relaciona os efeitos terapêuticos observados, com uma determinada concentração de fármaco. Os alvos terapêuticos podem ser proteínas, enzimas, recetores membranares, segundos mensageiros ou canais iónicos (Lam et al., 2009; Nogueira et al., 2006).

Clinicamente, existe variabilidade significativa no efeito e na resposta dos fármacos no organismo que varia entre nenhuma resposta, declínio de resposta ou taxa de desaceleração dos sintomas, com melhoria cognitiva e comportamental, embora que por tempo limitado, resultado de uma resposta positiva do organismo ao fármaco (Lam et al., 2009). A metabolização de fármacos é um dos fatores que contribuem para a variabilidade na farmacocinética (Kalow, 1997).

Através da farmacogenética é possível entender os fatores associados aos genes que codificam enzimas responsáveis pelo metabolismo de fármacos que regulam tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica (Cacabelos et al., 2012).

As constantes descobertas no conhecimento do genoma humano e a identificação e caracterização de genes relacionados com a doença de Alzheimer (Cacabelos, 2002), bem como de genes da família CYP em que os produtos enzimáticos são responsáveis pela metabolização hepática de fármacos têm sido incorporados no desenvolvimento da farmacogenética e farmacogenómica. Acredita-se que os benefícios de ambos podem ser substanciais em termos de otimização de terapêuticas de demências e não só, assumindo que fatores genéticos são determinantes tanto para a morte neuronal prematura como para o metabolismo de fármacos na DA (Cacabelos, 2005b; Evans & Relling, 1999).

A farmacogenómica, por seu turno, permite diferenciar a especificidade de um fármaco, em termos de eficácia, para a doença e os mecanismos genéticos cujas mutações

determinam alterações na síntese de proteínas, para uma resposta mais ou menos eficaz (Karch, Cruchaga, & Goate, 2014).

O resultado dos estudos farmacogenómicos (Cacabelos, 2009b) dependem de fatores como:

- I. Genoma
- II. Fenótipo da doença
- III. Patologias concomitantes
- IV. Relação genótipo-fenótipo para a doença
- V. Condições nutricionais
- VI. Idade e sexo
- VII. Perfil farmacológico dos fármacos
- VIII. Interações medicamentosas
- IX. Perfil de expressão genética

A aplicação destes procedimentos em patologias como a Doença de Alzheimer é uma tarefa extremamente complexa, já que se trata de uma doença multifatorial com mais de 200 genes envolvidos, para além do alelo  $\epsilon 4$  do gene ApoE (Cacabelos, Fernandez-Novoa, Lombardi, Kubota, & Takeda, 2005).

Adicionalmente, sabe-se que apenas um fármaco não é capaz de reverter ou controlar todos os mecanismos associados à morte neuronal prematura. Cada paciente é único no desenvolvimento da doença e isso traduz um fenótipo para a DA extremamente complexo.

Sintomas como declínio de memória, mudanças comportamentais e deterioração funcional progressiva requerem a utilização de diferentes fármacos em simultâneo, incluindo psicotrópicos (antidepressivos, anti convulsivantes, ansiolíticos e neurolépticos) bem como de outros grupos terapêuticos para doenças concomitantes tendenciais no idoso, por exemplo hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes (Kawas et al., 2015).

Apesar da resposta farmacológica produzida ter inúmeros fatores que a definem, estima-se que grande parte da sua variabilidade (20-95%) seja justificada por fatores genéticos (Karch et al., 2014).

Aliando a genética à terapêutica, uma determinada doença pode ser tratada de acordo com o genoma e marcadores biológicos do doente, permitindo selecionar a medicação ótima individual ou para um grupo de pacientes com perfis genômicos idênticos. Para muitas medicações, as variações inter-individuais são do tipo SNPs nos genes que codificam enzimas metabolizadores, transportadores ou alvos terapêuticos (Cacabelos et al., 2010).

Dos genes que constituem o genoma humano, cerca de 1200 estão associados à patogênese de doenças do sistema nervoso central e demência. Estudos farmacogenéticos sobre a resposta farmacológica de fármacos psicotrópicos no organismo que têm sido realizados, mostram como principal interesse a determinação da relação entre as variações existentes em genes específicos e a sua resposta terapêutica e efeitos adversos (Malhotra, Murphy, & Kennedy, 2004).

Aproximadamente 18% dos fármacos neurolépticos são substratos do CYP1A2, 40% do CYP2D6 e 23% do CYP3A4. Os antidepressivos, 24% são metabolizados pelo CYP1A2, 5% pelo CYP2B6, 38% pelo CYP2C19 85% pelo CYP2D6 e 38% pelo CYP2D6. 7% do grupo das benzodiazepinas são substratos do CYP2C19, 20% do CYP2D6 e 95% do CYP3A4 (Cacabelos, 2009a, 2009b).

Assim, percebemos que muitos dos fármacos com ação no SNC são metabolizados por um grupo de enzimas codificados pela superfamília de genes, os CYP, e que alterações genéticas a esse nível produzirão respostas diferentes entre si. A resposta farmacológica, para o grupo de fármacos utilizado em patologias de demência, vai depender das variações genéticas nesse domínio, consoante os doentes as apresentem, ou não. Estudos prospetivos, sobre fármacos anti demência, revelaram que a resposta à terapêutica da DA é específica para cada genótipo em estudo e que as suas variantes induzirão alterações no metabolismo, eficácia e perfil de segurança (Cacabelos et al., 2010).

Sendo todos metabolizados por enzimas com genética variável, de exemplo os do citocromo P450, variações polimórficas nesses genes podem induzir alterações no metabolismo que alteram tanto a eficácia como a segurança (Cacabelos, 2005b).

Como exemplo, cerca de 10-20% da população Caucasiana é portadora de variantes polimórficas do CYP2D6 o que vai alterar o metabolismo de muitos agentes psicotrópicos (Cacabelos et al., 2010).

O espectro para as variações no genoma humano inclui (Crawford, Akey, & Nickerson, 2005; Sharp, Cheng, & Eichler, 2006):

- I. Alterações pontuais de nucleótidos (SNP)
- II. Pequenas inserções ou deleções
- III. Repetições curtas em *tadern*
- IV. Variações estruturais (deleções, inserções, inversões, duplicações)
- V. Inserções retroelementares
- VI. Variações estruturais intermédias (como as referidas em IV mas em maior escala)
- VII. Variações estruturais longas
- VIII. Variações cromossomais

Após a identificação de diversas alterações genéticas relacionadas com a DA, estas foram classificadas da seguinte forma:

I. Mutações Mendelianas

São raras apresentando-se em 1:1000 doentes e incluem mais de 30 mutações associadas ao gene da proteína precursora (APP) da A $\beta$  (21q21); 160 mutações no gene PSEN1 (14q24.3); 10 mutações no gene PSEN2 (1q31-q42) (Cacabelos et al., 2005).

As proteínas PSEN1 e PSEN2 interferem na atividade da  $\gamma$ -secretase, responsável pela clivagem proteolítica da APP (Cacabelos et al., 2005).

II. SNP múltiplas em diferentes genes ao longo do genoma

As multiplas variantes polimórficas estão identificadas em mais de 200 genes, sendo que de entre os mais suscetíveis, o alelo 4 do APOE é o que apresenta maior risco associado para a morte prematura e vulnerabilidade neuronal na DA (Cacabelos et al., 2005).

III. Mutações no DNA mitocondrial

Por heteroplasmia, a acumulação de erros durante a replicação do DNA influencia o tempo de vida da célula e as condições de stress oxidativo, conferindo heterogeneidade fenotípica (Cacabelos et al., 2005).

As SNP e inserções ou deleções pequenas são os tipos de variação estrutural mais comuns. O polimorfismo dos genes responsáveis por diversos processos enzimáticos ou metabolização de fármacos (por exemplo: CYP2D6), influenciam e aumentam os fenótipos com importância patológica e farmacogenética (Cacabelos et al., 2010).

O metabolismo dos fármacos inclui reações de fase I, como oxidação, redução e hidrólise, e reações de fase II, como acetilação, glucuronização, metilação e sulfatação.

Os principais CYPs com maior variabilidade genética, de fase I do metabolismo, e que mais metabolitos originam são CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4/5 (Cacabelos, 2009a, 2009b). De fase II de metabolismo temos: UGTs, TPMT, COMT, HMT, STs, GSTs, NATs (Cacabelos et al., 2010).

#### 2.5.1. Enzimas de Fase I do Metabolismo (CYP)

Para a fase I do metabolismo de fármacos a farmacogenética estuda a superfamília de enzimas do citocromo P450, codificadas pela família de genes CYP. Algumas isoformas deste grupo de enzimas metabolizam mais substâncias que outras, originando produtos que podem ser indutores ou inibidores uns dos outros e alterar a resposta terapêutica.

A importância da indução enzimática explica-se na redução de eficácia do fármaco por: aumento do metabolismo enzimático, diminuição do tempo de semi-vida plasmático e consequente diminuição do tempo de ação farmacológico, aumento de tolerância, acumulação de metabolitos para níveis tóxicos (no caso de o metabolito ser tóxico) e potencia interações farmacológicas.

A indução enzimática pode ser tanto a nível de enzimas microsossomais como não microsossomais. Quando a inibição é ao nível não microsossomal em enzimas específicas é devida à competição pelo local de ligação por moléculas estruturalmente semelhantes. Os enzimas microsossomais são influenciados, indiretamente por fatores como défices nutricionais, desequilíbrios hormonais e disfunção hepática. Independentemente do tipo de inibição enzimática, esta resulta num metabolismo do fármaco reduzido. Consequentemente temos: aumento dos efeitos adversos por aumento do tempo de duração de ação e aumento do tempo de semi-vida.

De todas, a CYP3A4 metaboliza mais compostos do que todas as outras variantes juntas. Alterações ao grupo estão relacionadas com diferenças étnicas e geográficas

(Isaza, Henao, Lopez, & Cacabelos, 2000; Mizutani, 2003; Ozawa et al., 2004; Xie, Prasad, Kim, & Stein, 2002).

Estas diferenças influenciam o metabolismo dos fármacos em diferentes grupos étnicos, pelo que as doses, nessas circunstâncias, devem ser ajustadas de acordo com a sua capacidade enzimática, de acordo com:

- i. Metabolizadores normais (MN)
- ii. Metabolizadores lentos (ML)
- iii. Metabolizadores intermédios (MI)
- iv. Metabolizadores rápidos (MR)
- v. Metabolizadores ultra-rápidos (MU)

Na síndrome de demência, a maioria dos casos são de doentes de Alzheimer. Metade dos fármacos disponíveis para esta patologia são metabolizados por CYPs, seja de fase I ou fase II e, deste modo, torna-se fundamental, entender os mecanismos genéticos que codificam estas enzimas. Dada a extensa variabilidade genética até agora descrita, agrupar os grupos de risco por genótipo, permitirá uma adaptação de terapêutica mais individualizada por doente, adequada às suas necessidades clínicas e limitações, com menos efeitos adversos.

De acordo com a informação disponível podemos concluir que, pelo menos 10-15% da população com DA, apresenta um metabolismo alterado de inibidores da Acetilcolinesterase e de todos os outros fármacos metabolizados por CYPs que apresentem variâncias genéticas nos seus codificadores. Aproximadamente metade deste grupo populacional apresenta um metabolismo ultrarrápido. Por esse motivo, existe a necessidade de um ajuste de dose para uma dosagem superior de forma a atingir as concentrações farmacológicas necessárias para produzir efeito terapêutico. A outra metade apresenta um metabolismo lento, com risco aumentado de toxicidade e efeitos adversos mesmo em dosagens menores.

Não só o tipo de metabolismo que um indivíduo apresenta para um fármaco ou um grupo de fármacos é importante para a eficácia da resposta terapêutica, como também as interações entre fármacos podem ter influência nesse aspeto (Cacabelos, 2007c, 2008a, 2009a, 2009b; Cacabelos et al., 2005; Cacabelos, Llovo, Fraile, & Fernandez-Novoa, 2007). Algumas das interações mais comuns com a terapêutica para a DA são com antidepressivos, neurolépticos, analgésicos, antieméticos, e antiarrítmicos, grupos

também metabolizados pelo enzima CYP2D6 do citocromo p450. Por outro lado, em certos casos com polimorfismo genético na expressão do CYP2D6, este não é espectável que afete a farmacodinâmica do fármaco pois o fármaco é maioritariamente metabolizado por outra via. Este é o caso da Rivastigmina.

Contrariamente à Galantamina e ao Donepezilo, a Rivastigmina não sofre metabolização hepática por enzimas CYP. É rapidamente metabolizada no seu local de ação por colinesterases e no soro humano e eliminada pelos rins (Jann, Shirley, & Small, 2002; Scarpini, Scheltens, & Feldman, 2003). De entre os referidos, é o fármaco com mais especificidade na ligação aos recetores de AchE na inibição desta (Cacabelos, 2007a).

É importante referir que muitas vezes os efeitos terapêuticos não são os desejados, não pela dose não estar correta, mas pela incapacidade de metabolização desta nos ML. Uma das técnicas utilizadas em 30-60% dos casos que se apresentam com falhas terapêuticas ou reações adversas, passa pela titulação, principalmente de Donepezilo, da sua concentração em solução (Cacabelos et al., 2010).

#### 2.5.1.1. CYP2D6

Codificada pelo gene com loci 22q13.1-13.2, a CYP2D6, é um enzima responsável pelo metabolismo não só de inibidores da AchE como também de outros psicotrópicos como antidepressivos, opióides, neurolépticos e também antiarrítmicos, analgésicos, entre outros, que funcionam também como substratos indutores ou inibidores, potencialmente interagindo com outros fármacos, e originando efeitos adversos. O polimorfismo do CYP2D6 tem já conhecidos mais de 100 alelos diferentes, classificando o enzima de acordo com o tipo de metabolizador, anteriormente descritos. 80% da população é metabolizador normal. No entanto, quando é feita uma avaliação aos polimorfismos existentes, em média, aproximadamente 6,28% da população mundial são metabolizadores lentos, de onde a Europa faz parte em 7,86%.

Cacabelos e colaboradores (2010) utilizaram estudos realizados anteriormente e relacionaram a prevalência dos vários tipos de genótipos da CYP2D6 com alguns dos genes relacionados com a DA (Cacabelos et al., 2010). O resultado foi o seguinte:

Da população em estudo, 12,56% do genótipo *APOEε2ε2* foi considerado MR; do genótipo *APOEε4ε4*, 12,50% foram considerados MR, 6,66% MN, 3,95% metabolizadores normais e nenhum caso de ML foi registrado.

Genótipos *PSEN1-1/1* foram mais frequentes nos considerados MN (45%), e genótipos *PSEN-1/2* foram considerados ML (63,16%) e UM (60%).

Pacientes com genótipo *PSEN1-2/2* foram considerados ML em 38,46% da população em estudo e 20% MU.

### 2.5.2. Enzimas de fase II do Metabolismo

Os enzimas de fase II de metabolização, apresentados na figura 5, também designada de “reações de conjugação” são considerados como uma etapa de desintoxicação no metabolismo do fármaco. Estes enzimas desempenham um papel fundamental na biotransformação de xenobióticos e moléculas endógenas, para formas mais facilmente eliminadas e inativação de metabolitos ativos. Uma redução na capacidade de metabolização de fase II pode conduzir a efeitos tóxicos de fármacos.

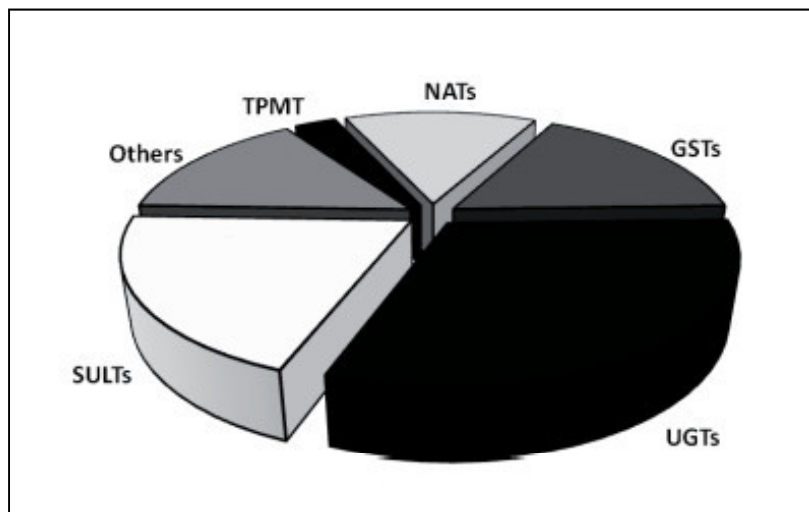


Figura 5 - Principais enzimas de metabolização de fase II Adaptado de: (Jancova, Anzenbacher, & Anzenbacherova, 2010)



Existem estudos farmacogenéticos publicados sobre estas enzimas que revelam ligações entre variâncias alélicas e diferentes respostas a fármacos ou predisposição para determinadas patologias. Ensaio relativo à *COMT* mostraram que polimorfismos no gene (VAL 108/158 MET) estão relacionados com doenças como Esquizofrenia e Parkinson bem como alguma predisposição para o alcoolismo (Kunugi et al., 1997; Yoritaka, Hattori, Yoshino, & Mizuno, 1997).

Várias linhas de evidência sugerem uma relação entre estas enzimas e doenças neurodegenerativas através de alterações estruturais nos genes *GSTT* e *GSTM* (*hGSTT1-1* e/ou *hGSTM1-1*) que desempenham um papel na desativação de espécies de oxigénio reativas que são suscetíveis de estarem envolvidas em processos celulares da inflamação, envelhecimento e doenças degenerativas (Bolt & Thier, 2006).

### 2.5.3. ApoE e Resposta Terapêutica

O gene *APOE*, localizado no cromossoma 19q13.2, codifica a apolipoproteína E, uma proteína membrana envolvida no metabolismo lipídico. Atualmente, existem três variantes alélicas conhecidas:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ . Estas são determinadas por variações nas posições 112 e 158 aminoácidas. A presença de uma cisteína em ambos os locais confere a variante alélica  $\epsilon 2$ , enquanto que uma arginina em cada uma das posições confere a conformação  $\epsilon 4$ . A conformação  $\epsilon 3$  tem na posição 112 uma cisteína e na posição 158 uma arginina (Lam et al., 2009).

Estudos clínicos realizados comprovam que a frequência alélica  $\epsilon 4$  é superior em pacientes com DA, da mesma forma que indivíduos que carregam a variação  $\epsilon 2$  têm menor probabilidade de desenvolver a doença (St. George-Hyslop, 2000). Adicionalmente, foi descoberto que homozigóticos para o alelo  $\epsilon 4$  apresentaram uma idade de início da doença menor que os pacientes heterozigóticos, e que pacientes com alelo  $\epsilon 2$  têm também um início de doença mais tardio (St. George-Hyslop, 2000).

O mecanismo exato da *APOE*  $\epsilon 4$  que contribui para a patogénese da doença ainda não está totalmente esclarecido, no entanto sabe-se que contribui para o metabolismo da AP e agregação da  $A\beta$  e aumenta a velocidade de hiperfosforilação da proteína *tau*, reduz a atividade da AchE, aumenta os processos oxidativos, reduz o metabolismo lipídico e induz a apoptose neuronal (Cacabelos et al., 2010, 2005; Roses, 2004). Pensa-se que é o conjunto dos três mecanismos, de forma complementar, que origina a

sintomatologia (Hanson, Craft, & Banks, 2015). A interação *APOE-CYP2D6* também influencia a resposta terapêutica em pacientes com DA (Cacabelos et al., 2010).

Dois estudos realizados em 2004 e 2005, um sobre a resposta ao Donepezilo e outro à Galantamina, respectivamente, mostraram que a resposta a estes fármacos, para pacientes portadores do alelo  $\epsilon 4$ , era positiva e que os sintomas diminuía e a resposta cognitiva melhorava (Babić, Mahović Lakusić, Sertić, Petrovečki, & Stavljenić-Rukavina, 2004; Bizzarro et al., 2005). Ao contrário, Poirier e colaboradores (1995), tinham provado que 80% dos doentes sem a variância  $\epsilon 4$  apresentaram melhorias quando medicados com Tacrina, ao mesmo tempo que 60% dos que possuem a variância não mostraram quaisquer alterações ou pioram (Poirier et al., 1995).

### 3. Tratamento

O conjunto específico de sintomas que cada paciente manifesta como resultado das alterações no decurso da DA é diferente entre doentes. Adicionado à influência de comorbilidades e medicamentos para outras patologias, este facto pode, pelo menos parcialmente, explicar a variação de efeitos farmacológicos entre indivíduos. Assim, a criação de *guidelines* de tratamento para esta forma de demência não é tão claro como necessário, pelos efeitos adversos e custos que têm (Thies, William, 2013). A referência ao tratamento farmacológico neste trabalho será direcionada apenas para os grupos terapêuticos diretamente envolvidos na DA e não no tratamento de co-morbilidades que surgem no desenvolvimento da doença.

A nível individualizado, especialmente quando a doença já está em estádios moderados e avançada, a escolha da terapêutica acaba por ser com base em casos semelhantes de doentes anteriores (Alves et al., 2012).

As estratégias terapêuticas passam, assim, por tentar interferir nos mecanismos patogénicos da doença, tais como: mutações genéticas, deposição de A $\beta$ , mecanismos da *tau*, apoptose celular, défice de neurotransmissores, défices neurotróficos, perda neuronal, neuro inflamação, stress oxidativo, alterações nos canais de cálcio, alteração no metabolismo lipídico e alterações cerebrovasculares (Cacabelos, 2002, 2003, 2005a, 2005b, 2008a, 2008b, 2009a, 2009b; Cacabelos et al., 2005; Kato, 2007).

Os objetivos da implementação de um tratamento passam também por reverter alguns défices cognitivos, melhorar a capacidade funcional e controlar perturbações neurológicas, sintomas e comportamentos (Chu, 2012). É recomendável a associação de tratamentos farmacológico com não farmacológico (Alves et al., 2012), sendo que só será dada ênfase ao primeiro.

O tratamento atualmente disponível para a DA é sintomático. No entanto, se a medicação for retirada mesmo que por um curto período de tempo, estes doentes não conseguirão ser distinguidos de outros nunca antes medicados (Alves et al., 2012).

Após vários ensaios clínicos, entidades reguladoras de vários países estipularam como linha de tratamento o seguinte conjunto de fármacos: Inibidores da Acetilcolinesterase (iAChE): Donepezilo, Rivastigmina e Galantamina; Antagonistas N-metilo-d-aspartato: Memantina (Herrmann, Chau, Kircanski, & Lanctot, 2011).

Outros grupos farmacológicos são também utilizados no tratamento da DA e serão referidos ao longo do trabalho.

Em conjunto, a análise de evidências bioquímicas, eletrofisiológicas, farmacológicas e farmacogenéticas desempenharam um papel fundamental no entendimento da disfunção colinérgica e distúrbios de memória relacionados com a idade e com patologias de demência, surgindo a hipótese colinérgica para a perda neuronal sintomática da doença (Bartus, Dean, Beer, & Lippa, 1982).

Assim, a hipótese colinérgica conclui que os sistemas colinérgicos do prosencéfalo são afetados na doença incluindo perda neuronal e declínio da função enzimática essencial à síntese de acetilcolina. O resultado é a perda de memória irreversível e sintomas neuropsiquiátricos (Bartus et al., 1982).

Posteriormente, foram propostos como os primeiros fármacos aprovados para o tratamento da Doença de Alzheimer os inibidores da Acetilcolinesterase (Sun, 2012; Yiannopoulou & Papageorgiou, 2013). O objetivo da terapêutica passa por aumentar os níveis de acetilcolina (Ach) ao nível da sinapse, aumentando a resposta nervosa (Lam et al., 2009).

### 3.1. Inibidores da Acetilcolinesterase

Estão aprovados para estados da doença de inicial a moderado onde, de acordo com ensaios clínicos realizados (2000-2006), se mostraram ser mais eficazes a nível cognitivo, comportamental, particularmente em estados de apatia e menos em estados de psicose, e desempenho diário de atividades básicas (Birks & Harvey, 2006; Birks, J, Iakovidou, & Tsolaki, 2000; Loy & Schneider, 2006).

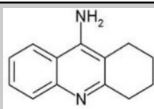
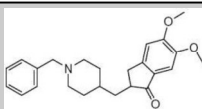
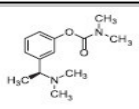
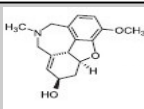
Os inibidores da Acetilcolinesterase ligam-se seletivamente e inibem a atividade deste enzima responsável pela hidrólise da acetilcolina, referenciando-se os principais na tabela 1 (Darvesh, Hopkins, & Geula, 2003; Soreq & Seidman, 2001). Esta inibição promove um aumento da quantidade de Ach na fenda sináptica estimulando o recetor colinérgico muscarínico ou nicotínico da dendrite do neurónio seguinte. Esta inibição é tanto a nível central, responsável pelos efeitos a nível cognitivo, como a nível periférico que caracteriza os efeitos adversos dose-dependentes (Lam et al., 2009).

A ligação ao enzima pode ser reversível como ocorre com o Donepezilo e com a Galantamina, ou irreversível como é o caso da Rivastigmina, que, por ser metabolizada por colinesterases se torna um inibidor deste tipo (Jann et al., 2002).

Os efeitos secundários mais comuns são gastrointestinais e distúrbios de sono que acabam por ser contornados pelo ajuste de dose (Birks & Harvey, 2006; Birks et al., 2000; Loy & Schneider, 2006). Outros efeitos também observados e de gravidade superior são bradicardia e síncope, razões pelas quais é aconselhável a avaliação prévia da função cardíaca do doente (Sun, 2012). Segundo Winblad e colaboradores (2007) a administração de Rivastigmina por penso transdérmico tem menos efeitos adversos mantendo-se a eficácia terapêutica (Winblad et al., 2007).

Em casos de sensibilidade ou intolerância, a troca ou escolha preferencial entre cada um deles pode ser justificada pelas diferenças existentes a nível de metabolismo.

Tabela 1 - Comparação das características farmacológicas de 4 inibidores da Acetilcolinesterase. Adaptado de: (Sun, 2012).

	<b>Tacrina</b>	<b>Donepezilo</b>	<b>Rivastigmina</b>	<b>Galantamina</b>
Estrutura				
Enzima-alvo	AchE e BuchE	AchE	AchE e BuchE	AchE
Dose recomendada	160 mg/dia	10 mg/dia	9,5 mg/24h penso transdérmico 12 mg/dia cápsula	24 mg/dia 2 vezes/dia
Semi-vida plasmático	2-4 horas	Cerca de 70 horas	Penso: 3 horas Capsula: 1 hora	Cerca de 7 horas
Tratamento do estadio da doença		Todos	Ligeira a Moderada	Ligeira a Moderada
Reações Adversas	Toxicidade hepática	Diarreia, náuseas	Diarreia, náuseas	Náuseas, perda de peso

### 3.1.1. Donepezilo

Atualmente utilizado em mais de 50 países para o tratamento da DA, comparativamente a outros fármacos do mesmo grupo, o Donepezilo liga-se seletivamente aos recetores de AchE, de forma reversível, exibindo o melhor perfil farmacológico do seu grupo no que diz respeito a melhorias na cognição, taxa de resposta farmacológica (40-58%), adesão à terapêutica (5-13%) e efeitos secundários (6-13%) (Cacabelos, 2007a). Apesar da relação custo-efetividade não representar uma vantagem nesse aspeto, a maioria dos estudos realizados conclui que se trata de um fármaco com melhorias significativas ao nível da cognição, comportamento e desempenho na realização das tarefas diárias em estados moderados a severos da Doença de Alzheimer, contribuindo para o atraso na progressão da doença (Cacabelos, 2007a).

Alguns dos efeitos que podem ser observados, resultando na redução de atrofia ao nível cortical do hipocampo são a inibição da AchE, aumento da resposta neurotransmissora colinérgica, ativação de mecanismos neurotróficos, promoção da via não amiloidogénica e efeitos indiretos na função vascular cerebral melhorando a perfusão cerebral (Cacabelos, 2007b).

A resposta terapêutica de Donepezilo é influenciada por variantes dos genes (APOE, CHAT). O Donepezilo é um importante substrato de CYP2D6, CYP3A4, ACHE e UGTs, inibe ACHE e BchE-K, e é transportado pela família de genes ABCB1, como pode ser observado na tabela 2. A maioria dos estudos concluiu que variantes CYP2D6 podem afetar a eficácia e segurança Donepezilo na DA (Albani et al., 2012; Cacabelos, 2007a, 2008b, 2012; Cacabelos et al., 2007; Noetzli & Eap, 2013). A variante rs1080985 do gene do CYP2D6 foi encontrado associada a uma má resposta ao Donepezilo (Albani et al., 2012; Pilotto et al., 2009).

Metabolizado no fígado pela CYP2D6 e CYP3A4, enzimas do citocromoP450, sofre efeito de primeira passagem. Cada uma das enzimas dá origem a um metabolito que pode, ou não, ter efeito equivalente à molécula inicial. Assim, a CYP2D6 origina metabolitos com atividade farmacológica equivalente, enquanto que a CYP3A4 dá origem a um composto inativo (Birks & Harvey, 2006).

Um estudo realizado por Varsaldi e colaboradores (2006) num grupo de doentes tratados com Donepezilo durante três meses, foi determinar a concentração plasmática e resposta terapêutica com base nos polimorfismos do CYP2D6 (Varsaldi et al., 2006). Apesar de

não terem sido identificados metabolizadores lentos, foram identificados metabolizadores ultrarrápidos e metabolizadores intermédios. Tanto para os ultrarrápidos como para os intermédios em homozigotia, as concentrações plasmáticas eram inferiores, comparativamente com metabolizadores intermédios heterozigóticos. Estes também mostraram ter melhorias mais significativas no quadro clínico do que os restantes (Varsaldi et al., 2006).

Estudos realizados demonstraram que, apesar das conclusões otimistas que podem ser retiradas de ensaios clínicos é importante a sua comparação com pacientes em *placebo*. Só assim é perceptível que os iAChE no geral e o Donepezilo em particular têm uma eficácia reduzida no tratamento da Doença de Alzheimer (Birks, 2006; Birks & Harvey, 2006; Kaduszkiewicz, Zimmermann, Beck-Bornholdt, & van den Bussche, 2005; Lancot et al., 2003; Loveman et al., 2006). No geral, trata-se de uma boa opção terapêutica, no entanto sem resultados tão positivos quanto o necessário.

Os principais efeitos adversos observados incluem problemas cardiovasculares, alterações gastrointestinais e alterações no sistema nervoso central como agitação, insónia, confusão, depressão e ansiedade (Cacabelos, 2007a).

### 3.1.2. Galantamina:

Por outro lado, a Galantamina, também metabolizada pela CYP2D6 e CYP3A4 tem como principal metabolito um composto com atividade três vezes superior, resultado da metabolização pela CYP2D6. Metabolizadores lentos vêm a *clearance* do metabolito produzido pela ação da CYP2D6 reduzida em 25% (Jann et al., 2002).

Para além desta atividade, a Galantamina é moduladora dos recetores nicotínicos de Ach e pode aumentar os níveis de Glutamato, *APOE*, *APP*, *AchE*, *BchE*, descrito na tabela 2.

As principais vias metabólicas são glucuronidação, O-desmetilação, N-desmetilação, N-oxidação e epimerização.

Noetzli et al. (2013) estudaram a relação entre variantes genéticas CYP2D6, CYP3A4/5, ABCB1 e a Galantamina em concentrações de estado estacionário no plasma. O genótipo CYP2D6 mostrou-se um parâmetro importante na farmacocinética da Galantamina, onde 45% eram CYP2D6-ML. Comparativamente aos CYP2D6-MN

heterozigóticos ou homozigóticos, os pacientes considerados metabolizadores lentos necessitaram de um ajuste de dose 62% superior (Noetzli, Guidi, Ebbing, Eyer, Zumbach, et al., 2013).

### 3.1.3. Rivastigmina

A rivastigmina é um inibidor reversível da acetilcolinesterase, tabela 2, que provoca um aumento na concentração de acetilcolina, que por sua vez aumenta a neurotransmissão colinérgica, como é possível observar na tabela 2.

Um ensaio realizado por Sonali e colaboradores (2012) com um grupo de pacientes do India Institute of Medical Sciences, em Nova Deli, estudou as variações alélicas CYP2D6\*3, UGT2B7, e UGT1A9\*5, nos respectivos genes, em doentes de Alzheimer bem como os efeitos farmacológico e toxicológicos com Rivastigmina em monoterapia e em associação (Sonali, Tripathi, Sagar, Velpandian, & Subbiah, 2013). Estes concluíram que o polimorfismo UGT2B7 conferia aos pacientes uma metabolização lenta de Rivastigmina em terapia combinada com Memantina, com concentrações plasmáticas mais elevadas e menor efeito terapêutico (Sonali et al., 2013).

De acordo com Han et al. (2015), portadores da variante de K do enzima butirilcolinesterase (BchE-K) apresentam uma capacidade de hidrólise de acetilcolina reduzida. Assim, a resposta clínica à Rivastigmina pode ser diferente em portadores na Doença de Alzheimer (Han et al., 2015). O objetivo da equipa foi investigar a resposta clínica à Rivastigmina transdérmica em monoterapia e em associação com Memantina com base no gene BchE-K. Numa população em estudo de 146 pacientes os resultados concluíram que portadores BchE-K mostraram uma taxa de resposta mais baixa do que os não portadores. Esta tendência foi evidente também em pacientes com DA com apolipoproteína Eε4. Assim, o genótipo BchE-K pode estar relacionado com uma resposta diminuída no tratamento com Rivastigmina em associação ou em monoterapia, especialmente na presença da variância apolipoproteína Eε4 (Han et al., 2015).

Os principais efeitos adversos são os descritos na tabela 1, na página 35 (Sun, 2012).



### 3.2. Antagonista N-metilo-d-aspartato

#### 3.2.1. Memantina

A Memantina foi introduzida como primeira linha de terapêutica da doença de Alzheimer em 2000 para o tratamento do estado severo da doença (Reisberg et al., 2003).

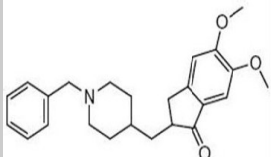
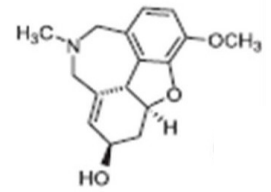
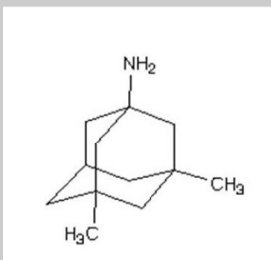
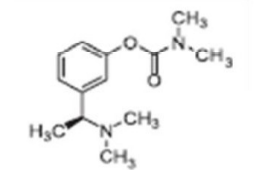
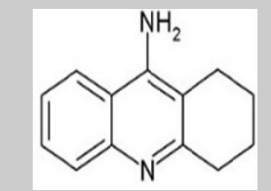
O cérebro contém recetores da N-metil-D-aspartato (NMDA) envolvidos na transmissão de sinais nervosos importantes na aprendizagem e memória. A Memantina, um antagonista dos recetores de NMDA, liga-se preferencialmente a estes, tabela 2. Daqui resulta o bloqueio da atividade do Glutamato, melhorando a transmissão dos sinais nervosos e memória (Areosa & Sherriff, 2003; Reisberg et al., 2003).

A Memantina é um forte inibidor dos CYP2B6 e CYP2D6 e um fraco inibidor do CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 e CYP3A4 [86137161], o que pode estar associado a fatores farmacogenéticos (Yang, Zhou, & Zhang, 2013) (tabela 2).

Micuda et al. (2004), estudaram o potencial de interação medicamentosa da Memantina por elucidação dos seus efeitos inibitórios sobre os enzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4) utilizando microsomas de fígado humano (HLM). Nestes, a Memantina inibiu o CYP2B6 e CYP2D6, não mostrando nenhum efeito significativo sobre a atividade do CYP1A2, CYP2E1, CYP2C9 ou CYP3A4, diminuiu a atividade dos CYP2A6 e CYP2C19. Quando co-administrada com substratos de CYP2B6, observou-se uma diminuição de mais de 65% do seu metabolismo (Micuda et al., 2004).

Noetzli e colaboradores (2013) investigaram que fatores clínicos e genéticos poderiam influenciar a ação da Memantina. Os pacientes foram genotipados para polimorfismos comuns em transportadores renais (*SLC22A1/2/5*, *SLC47A1*, *ABCB1*) e recetores nucleares (*NR1I2*, *NR1I3*, *RXR*, *PPAR*). A *clearance* média foi de 5,2 L/h com uma variabilidade inter-individual de 27%. Concluíram que a taxa de filtração glomerular e o sexo influencia a *clearance* da Memantina. A variação rs1523130 no gene NR1I2 foi identificada como sendo a variável genética mais significativa para alterações na *clearance* da Memantina. Os portadores de NR1I2 rs1523130 CT/TT apresentaram uma *clearance* 16% mais lenta do que os portadores do genótipo CC (Noetzli, Guidi, Ebbing, Eyer, Wilhelm, et al., 2013).

Tabela 2 - Farmacogenética de fármacos anti demência. Adaptado de: (Cacabelos et al., 2012).

Fármaco	Propriedades	Farmacogenética
	<p>Nome: Donepezilo</p> <p>Categoria: Inibidor da Acetilcolinesterase</p> <p>Mecanismo: atividade central, inibidor reversível da Acetilcolinesterase; aumenta os níveis de acetilcolina a nível sináptico</p>	<p>Genes Patogénicos: <i>APOE</i>, <i>CHAT</i></p> <p>Genes do mecanismo: <i>CHAT</i>, <i>ACHE</i>, <i>BCHE</i></p> <p>Genes do metabolismo:</p> <p>-Substratos: <i>CYP2D6</i> (major), <i>CYP3A4</i> (major), <i>UGTs</i>, <i>AchE</i></p> <p>-Inibidor de: <i>ACHE</i>, <i>BCHE</i></p> <p>Transportadores: <i>ABCB1</i></p>
	<p>Nome: Galantamina</p> <p>Categoria: Inibidor da Acetilcolinesterase</p> <p>Mecanismo: inibidor reversível competitivo da Acetilcolinesterase, que leva ao aumento da concentração de acetilcolina na fenda sináptica colinérgica, modulador dos receptores nicotínicos de acetilcolina, pode aumentar os níveis de glutamato e serotonina</p>	<p>Genes Patogénicos: <i>APOE</i>, <i>APP</i></p> <p>Genes do mecanismo: <i>CHRNA4</i>, <i>CHRNA7</i>, <i>CHRB2</i>, <i>ACHE</i>, <i>BCHE</i></p> <p>Substratos: <i>CYP2D6</i> (major), <i>CYP3A4</i> (major)</p> <p>Inibidor de: <i>ACHE</i>, <i>BCHE</i></p>
	<p>Nome: Memantina</p> <p>Categoria: Antagonista dos receptores N-Metil-D-Aspartato</p> <p>Mecanismo: liga-se preferencialmente aos canais de cationes com receptores NMDA; pode atuar como bloqueador da atividade do glutamato</p>	<p>Genes Patogénicos: <i>APOE</i>, <i>MAPT</i>, <i>PSEN1</i></p> <p>Genes do mecanismo: <i>CHRFAM7A</i>, <i>DLGAP1</i>, <i>FOS</i>, <i>GRIN2A</i>, <i>GRIN2B</i>, <i>HOMER1</i>, <i>HTR3A</i></p> <p>Genes do metabolismo:</p> <p>-Inibidores: <i>CYP1A2</i> (fraco), <i>CYP2A6</i> (fraco), <i>CYP2B6</i> (forte), <i>CYP2C9</i> (fraco), <i>CYP2E1</i> (fraco), <i>CYP2D6</i> (forte), <i>CYP3A4</i> (fraco), <i>NR1/2</i></p> <p>Transportadores: <i>NR1/2</i></p> <p>Genes Pleiotrópicos: <i>APOE</i>, <i>MAPT</i>, <i>MT-TK</i>, <i>PSEN1</i></p>
	<p>Nome: Rivastigmina</p> <p>Categoria: Inibidor da Acetilcolinesterase</p> <p>Mecanismo: aumenta os níveis de acetilcolina no sistema nervoso central, através da inibição reversível da sua hidrólise pela acetilcolinesterase</p>	<p>Genes Patogénicos: <i>APOE</i>, <i>APP</i>, <i>CHAT</i></p> <p>Genes do mecanismo: <i>CHRNA4</i>, <i>CHRB2</i>, <i>ACHE</i>, <i>BCHE</i>, <i>CHAT</i></p> <p>Genes do metabolismo:</p> <p>-Inibidores: <i>ACHE</i>, <i>BCHE</i></p> <p>Genes Pleiotrópicos: <i>APOE</i>, <i>MAPT</i></p>
	<p>Nome: Tacrina</p> <p>Categoria: Inibidor da Acetilcolinesterase</p> <p>Mecanismo: Aumenta os níveis de acetilcolina no córtex cerebral por diminuição da degradação de acetilcolina</p>	<p>Genes Patogénicos: <i>APOE</i></p> <p>Genes do mecanismo: <i>CHRNA4</i>, <i>CHRB2</i>, <i>ACHE</i>, <i>BCHE</i></p> <p>Genes do metabolismo:</p> <p>-Substrato: <i>CYP1A2</i> (major), <i>CYP2D6</i> (minor), <i>CYP3A4</i> (major)</p> <p>-Inibidores: <i>ACHE</i>, <i>BCHE</i>, <i>CYP1A2</i> (fraco)</p> <p>Genes Pleiotrópicos: <i>APOE</i>, <i>CES1</i>, <i>GSTM1</i>, <i>GSTT1</i>, <i>LEPR</i>, <i>MTHFR</i></p>

#### 4. Prospetivas futuras

As doenças neuro degenerativas representam de forma crescente uma preocupação para a sociedade e a sua compreensão é cada vez mais clara. Pelo imparável aumento do número de novos casos torna-se importante que se façam investimentos no sentido de descobrir uma causa, com vista ao desenvolvimento posterior de um tratamento eficaz.

Existem vários programas e centros, desenvolvidos com esse objetivo, como é exemplo o *JPNDresearch* (EU Join Programm – Neurodegenerative Disease Research). Como é possível ler no *website*, é um programa criado com o objetivo de progressão e transposição de barreiras até agora encontradas na área. Visam um trabalho multidisciplinar estudando a suscetibilidade da população, hábitos e historial clínico e não clínico, acreditando que a solução estará, algures por aí escondida.

Continuamente cientistas aliados a médicos, farmacêuticos, geneticistas, entre outros especialistas procuram uma resposta para as mais importantes questões que assombram o tema: Como, Porquê? E se o tratamento existe, qual é?

Desde há algum tempo que a Imunoterapia surge como hipótese de prevenção, ou pelo menos de atraso aos sintomas da doença. As respostas ainda não se mostraram conclusivas. Os resultados de ensaios pré-clínicos em animais têm sido promissores, no entanto, trespassá-los para ensaios humanos, cumprindo normas de segurança e mostrando eficácia tem sido o mais desafiante (Lemere, 2013).

A vacinação tornou-se uma das abordagens de imunoterapia mais promissoras na prevenção e no tratamento da doença de Alzheimer (DA) e características neuropatológicas relacionadas. Inúmeras intervenções em imunoterapia têm tentado atingir imunidade adaptativa contra A $\beta$  com uma gama de diferentes modelos antigénicos e estratégias imunomoduladores, a maioria deles com grande sucesso em estudos no ratinho com DA. A maioria destes estudos demonstraram que tanto a imunização ativa como passiva, podem reduzir drasticamente a deposição de proteína amiloide e prevenir o declínio do desempenho cognitivo. Ensaios clínicos, recentemente aprovados, estão em investigação com o intuito de testar a eficácia de diferentes abordagens de vacinação. A procura por novas abordagens para ultrapassar os efeitos secundários mais graves levou a novos métodos técnicos, tais como vacinas vetoriais ou de DNA, embora o uso de adjuvantes inovadores combinados com péptidos amilóides selecionados esteja entre os mais auspiciosos.

Vários estudos têm sido realizados até à data (tabela 3). Há semelhança de Beka Solomon's em 1996 que sugeriu, pela primeira vez, a utilização de anticorpos contra a A $\beta$ , de forma a evitar a formação de novas redes de fibrina e a desagregar as já existentes, em 2013, Dr<sup>a</sup> Lemere, quadro do Brigham and Women's Hospital, Boston, testou as diferenças entre utilizações de vacinas ativas e inativas contra várias formas da proteína  $\beta$ -amilóide de onde concluiu resultados promissores, ainda em ensaios pré-clínicos em animais (Lemere, 2013; Solomon, Koppel, Hanan, & Katzav, 1996). No entanto, contrariamente ao desejado, a investigadora percebeu que a utilização de imunoterapia mostrou insignificantes ou mesmo inexistentes benefícios na sua utilização em estados mais avançados da doença. Nestes casos, o processo de decaimento neuronal já foi iniciado há vários anos e tornou-se significativo o suficiente para que a remoção de placas de proteína amilóide  $\beta$  não consiga reverter os danos existentes.

Investigadores estão agora focados em abordagens de imunização passiva, estratégias anti-amilóide, inibidores  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase e fármacos que interfiram com a agregação em placas ou que possam destruí-las (Scheltens et al., 2016).

Assim, objetivos futuros passam pela utilização de imunoterapia numa fase o mais inicial quanto possível da DA, na esperança de prevenir danos como a acumulação de proteína *Tau* e posterior perda neuronal (Lemere, 2013).

Recentemente, Vandenberghe e colaboradores, realizaram um estudo de forma a avaliar a eficácia e segurança da utilização de Bapineuzumab como terapêutica para a DA moderada. Os resultados, no entanto, ainda não se mostraram conclusivos, uma vez que vários fatores variantes estão ainda por caracterizar. As conclusões retiradas revelaram que a interpretação se tornou difícil pelo grupo populacional ser reduzido, sendo que com um maior número de casos a atividade do Bapineuzumab nos marcados da DA seria mais evidente. É ainda importante indicar que, apesar de a percentagem de amilóide ser pré-estabelecida como similar em toda a população em estudo, é importante o seu limite estar bem definido para a realização de testes futuros. Outra das questões sem resposta encontradas relaciona-se com a falta de caracterização da percentagem de penetração do Bapineuzumab na barreira hemato-encefálica (Vandenberghe et al., 2016).

No entanto, apesar de todas as novas abordagens em curso, estudos farmacogenéticos sobre o tema ainda não foram desenvolvidos.

Tabela 3 - Anticorpos monoclonais em desenvolvimento no tratamento da Doença de Alzheimer. Adaptado de: (Scheltens et al., 2016)

	Farmacêutica	Epítipo	Origem	Isotipo	Alvo	Possível mecanismo de ação	Últimos resultados clínicos	Critérios de inclusão de biomarcadores Amiloide	Fase seguinte ou em progresso	Taxa de imagens com alterações amilóides
Solanezumab (NC0760005, NCT01900665)	Eli Lilly	Domínio interno	Humanizada	IgG1	Aβ monomérica solúvel, não fibrillar	Captação de Aβ monomérica solúvel	Resultados clínicos negativos em dois testes da 3ª fase dos ensaios em estágio médio-moderado de DA. Possível abrandamento do declínio cognitivo em estágio médio	Nenhum	Fase 3 a decorrer em Doença de Alzheimer autossômica dominante	Baixa
Bapineuzumab (NCT00575055, NCT00574132)	Pfizer/ Johnson & Johnson	N- terminal	Humanizada	IgG1	Todas as formas de Aβ (fibrillar, oligomérica, monomérica)	Clearance da microglia mediada	Resultados negativos em dois testes da 3ª fase do ensaio apesar da diminuição de amiloide na PET e da concentração de tau fosforilada no fluido cerebrospinal	Nenhum	-	Dependente da dose e do genótipo para APOE4
Crenezumab (NCT01397378, MCT01723826, NCT01998891)	Roche/ Genentech	Domínio interno	Humanizada	IgG4	Todas as formas de Aβ (fibrillar, oligomérica, monomérica)	Clearance da microglia mediada	Resultados clínicos negativos em dois testes da 3ª fase de ensaios em estadio médio-moderado de DA. Possível abrandamento do declínio cognitivo em estadio médio em pacientes em doses elevadas	Nenhum no ensaio ABBY, PET amiloide no ensaio BLAZE	Fase 3 a decorrer em Doença de Alzheimer autossômica dominante	Baixa
BAN2401 (NCT01767311)	Eisai/Biogen	N- terminal	Humanizada	1gG1	Formas fibrillar e oligomérica de Aβ	Clearance da microglia mediada	Fase 2 incompleta	PET amiloide	Fase 2 a decorrer para estadio médio da DA	
Gantenerumab (NCT01224106, NCT02051608)	Roche/ Genentech	N- terminal e domínio interno	Humana (biblioteca de fagos e afuidade de maturação)	IgG1	Formas fibrillar e oligomérica de Aβ	Clearance da microglia mediada	Resultados negativos na fase 3 da DA pródrômo	Níveis de Aβ no fluido cerebrospinal	Planeamento de inicio de nova fase 3	Dependente da dose e do genótipo para APOE4
Aducanumab (NCT02484547, NCT02477800)	Biogen/ Neuroimmune	N- terminal	Humana (RTM)	IgG1	Formas fibrillar e oligomérica de Aβ	Clearance da microglia mediada	Diminuição de amiloide na PET, dose dependente; diminuição do declínio cognitivo em fase inicial da DA na fase 1b do ensaio	PET amiloide	A decorrer fase 1 da DA moderada e fase 3 de estadio inicial da DA	Dependente da dose e do genótipo para APOE4



## 5. Conclusão

Clarificar o perfil farmacogenético individualizado tanto para iAChE como para a Memantina no tratamento sintomático da Doença de Alzheimer é cada vez mais considerado uma linha de investigação fundamental. Até à data, estudos de polimorfismos genético do *APOE*, *CYP2D6* já têm sido feitos no sentido de compreender a variabilidade inter-individual na resposta aos fármacos. No entanto os resultados ainda não se mostraram consistentes.

A Doença de Alzheimer é um problema que afeta inúmeros doentes em países desenvolvidos e que acarreta inúmeros custos. Cerca de 10-15% dos custos de tratamento são atribuídos à medicação e, no entanto, apenas 10-20% dos doentes responde de forma moderada aos tratamentos, apesar de que com dúvidas de custos-efetividade.

O fenótipo da doença é caracterizado pela deposição de proteína amiloide-beta no cérebro e vasos, formação de emaranhados de proteína *Tau*, perda sináptica e dendrítica e morte prematura das células nervosas.

As primeiras modificações potenciadoras de neuro degeneração incluem fatores genéticos, com mais de 200 genes diferente, distribuídos por todo o genoma, aliadas à progressiva disfunção cerebral e fatores ambientais

As mutações genéticas associadas diretamente à cascata amiloide estão identificadas, principalmente, em variações alélicas nos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*. Embora presentes em apenas 5% da população de doentes de Alzheimer, o alelo 4 do gene mutado que codifica a apolipoproteína E, representa um fator de risco *major*.

Estudos de correlação entre genótipo e fenótipo têm revelado associações de mutações específicas em *loci* e variantes polimórficas relacionas com a *APOE*, com as diferentes expressões fenotípicas na resposta farmacológica. Estima-se que fatores genéticos tenham uma influência entre 20-95% na variabilidade de farmacodinâmica para a mesma substância.

Estudos recentes têm sugerido que a resposta terapêutica na Doença de Alzheimer é específica para cada genótipo, dependendo dos genes associados à doença e à sua patogênese bem como daqueles responsáveis pelo metabolismo dos fármacos indicados

como terapêutica. No último cenário falamos sobretudo de genes da superfamília do citocromo P450, as CYPs.

Ensaio monogénicos realizados concluíram que portadores do genótipo APOEε4ε4 são considerados os com pior resposta ao tratamento convencional. Alguns dos inibidores da Acetilcolinesterase mais utilizados, primeira linha de tratamento, são então metabolizados pelos CYPs. Estes fármacos podem ser indutores, substratos ou inibidores dos próprios CYPs pela interação entre si. Estas interações podem provocar toxicidade e outros efeitos adversos.

Da família de enzimas do citocromo P450, a CYP2D6 e isoformas estão envolvidas em mais de 20% do metabolismo dos fármacos considerados para o tratamento de patologias do Sistema Nervoso Central. EM Portugal e Espanha, os diferentes genótipos podem ser agrupados da seguinte forma: Metabolizadores normais (MN); Metabolizadores lentos (ML); Metabolizadores intermédios (MI); Metabolizadores rápidos (MR); e Metabolizadores ultrarrápidos (MU). Os MI mostraram-se ser os que melhor respondiam à terapêutica instituída e os MU os piores.

Ainda que no início, o desenvolvimento da farmacogenética para a Doença de Alzheimer e tantas outras patologias tem comprovado a sua elevada importância na categorização de um perfil terapêutico para cada doente, individualmente. Através dos estudos clínicos realizados até então é incontestável a relação entre o grupo de genes envolvidos na patogénese da doença e no metabolismo do seu tratamento e a resposta farmacológica produzida.

Muitos dos ensaios clínicos, atualmente em curso, sobre o tratamento da Doença de Alzheimer tentam ultrapassar estas barreiras procurando uma nova terapêutica mais eficaz e com menos efeitos adversos, como é o caso do desenvolvimento da imunoterapia.

Alguns dos resultados de estudos recentemente concluídos constituem uma esperança para o futuro do tratamento curativo da Doença de Alzheimer, todavia ainda são as primeiras etapas de um longo percurso que se adivinha bastante promissor.



## 6. Referências Bibliográficas

- 2013 Alzheimer's disease facts and figures. (2013). *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(2), 208–245. Journal Article.  
<http://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.003>
- Albani, D., Martinelli Boneschi, F., Biella, G., Giacalone, G., Lupoli, S., Clerici, F., ... Forloni, G. (2012). Replication study to confirm the role of CYP2D6 polymorphism rs1080985 on donepezil efficacy in Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 30(4), 745–749. Journal Article, Multicenter Study, Research Support, Non-U.S. Gov't. <http://doi.org/10.3233/JAD-2012-112123>
- Alves, L., Correia, A. S. A., Miguel, R., Alegria, P., & Bugalho, P. (2012). Alzheimer's disease: A clinical practice-oriented review. *Frontiers in Neurology*, APR(April), 1–20. <http://doi.org/10.3389/fneur.2012.00063>
- Alzheimer, A., Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N., & Murtagh, F. R. (1995). An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde." *Clinical Anatomy*, 8(6), 429–431.  
<http://doi.org/10.1002/ca.980080612>
- Areosa, S. A., & Sherriff, F. (2003). Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD003154. Journal Article, Meta-Analysis, Review.  
<http://doi.org/10.1002/14651858.CD003154>
- Arnold, S. E., Hyman, B. T., Flory, J., Damasio, A. R., & Van Hoesen, G. W. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 1(1), 103–116. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- Babić, T., Mahović Lakusić, D., Sertić, J., Petrovecki, M., & Stavljenić-Rukavina, A. (2004). ApoE genotyping and response to galanthamine in Alzheimer's disease--a real life retrospective study. *Collegium Antropologicum*, 28(1), 199–204.

- Barber, R. C. (2012). Genetics of Alzheimer ' s Disease. *Arch Med Res*, 43(8), 622–631. <http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.017>
- Bartus, R. T., Dean, R. L. 3rd, Beer, B., & Lipka, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science (New York, N.Y.)*, 217(4558), 408–414. Journal Article, Review.
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD005593. Journal Article, Meta-Analysis, Review. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
- Birks, J., & Harvey, R. J. (2006). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD001190. Journal Article, Meta-Analysis, Review. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub2>
- Birks, J., J. G. E., Iakovidou, V., & Tsolaki, M. (2000). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD001191. Journal Article, Review. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001191>
- Bizzarro, A., Marra, C., Acciarri, A., Valenza, A., Tiziano, F. D., Brahe, C., & Masullo, C. (2005). Apolipoprotein E epsilon4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(4), 254–261. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't. <http://doi.org/10.1159/000087371>
- Blennow, K. (2004). CSF biomarkers for mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 224–234. Journal Article, Review. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01368.x>
- Blennow, K. (2005). CSF biomarkers for Alzheimer's disease: use in early diagnosis and evaluation of drug treatment. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 5(5), 661–672. Journal Article, Review. <http://doi.org/10.1586/14737159.5.5.661>
- Bloom, G. S. (2014). Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurology*, 71(4), 505–508. Journal Article, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>

- Bolt, H. M., & Thier, R. (2006). Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Current Drug Metabolism*, 7(6), 613–628. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review.
- Brookmeyer, R., Gray, S., & Kawas, C. (1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American Journal of Public Health*, 88(9), 1337–1342.  
<http://doi.org/10.2105/AJPH.88.9.1337>
- Cacabelos, R. (2002). Pharmacogenomics for the treatment of dementia. *Annals of Medicine*, 34(5), 357–379. Journal Article, Review.
- Cacabelos, R. (2003). The application of functional genomics to Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics*, 4(5), 597–621. Journal Article, Review.  
<http://doi.org/10.1517/phgs.4.5.597.23795>
- Cacabelos, R. (2005a). Pharmacogenomics, nutrigenomics and therapeutic optimization in Alzheimer's disease. *Aging Health*, 1(2), 303–348. JOUR.  
<http://doi.org/10.2217/1745509X.1.2.303>
- Cacabelos, R. (2005b). Pharmacogenomics and therapeutic prospects in Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 6(12), 1967–1987. Journal Article, Review. <http://doi.org/10.1517/14656566.6.12.1967>
- Cacabelos, R. (2007a). Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(3), 303–333.
- Cacabelos, R. (2007b). Molecular pathology and pharmacogenomics in Alzheimer's disease: polygenic-related effects of multifactorial treatments on cognition, anxiety and depression. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 29 Suppl A, 1–91. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review.
- Cacabelos, R. (2007c). Pharmacogenetic basis for therapeutic optimization in Alzheimer's disease. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 11(6), 385–405. Journal Article, Review.

- Cacabelos, R. (2008a). Pharmacogenomics and therapeutic prospects in dementia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258 Suppl, 28–47. Journal Article, Review. <http://doi.org/10.1007/s00406-007-1006-x>
- Cacabelos, R. (2008b). Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 448, 213–357. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. [http://doi.org/10.1007/978-1-59745-205-2\\_10](http://doi.org/10.1007/978-1-59745-205-2_10)
- Cacabelos, R. (2009a). Pharmacogenomic biomarkers in neuropsychiatry: The path to personalized medicine in mental disorders. In *The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes and genes, Vol 4: Molecular genetic and genomic markers* (pp. 3–63). CHAP, New York, NY, US: Springer Science + Business Media. [http://doi.org/10.1007/978-90-481-2298-1\\_1](http://doi.org/10.1007/978-90-481-2298-1_1)
- Cacabelos, R. (2009b). Pharmacogenomics and therapeutic strategies for dementia. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 9(6), 567–611. Journal Article, Review. <http://doi.org/10.1586/erm.09.42>
- Cacabelos, R. (2012). Pharmacogenomics of Central Nervous System (CNS) Drugs. *Drug Development Research*, 73(8), 461–476. JOUR. <http://doi.org/10.1002/ddr.21039>
- Cacabelos, R., Fernandez-Novoa, L., Lombardi, V., Kubota, Y., & Takeda, M. (2005). Molecular genetics of Alzheimer's disease and aging. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27 Suppl A, 1–573. Journal Article.
- Cacabelos, R., Fernandez-Novoa, L., Martínez-Bouza, R., McKay, A., Carril, J. C., Lombardi, V., ... Alvarez, A. (2010). Future trends in the pharmacogenomics of brain disorders and dementia: Influence of APOE and CYP2D6 variants. *Pharmaceuticals*, 3(10), 3040–3100. <http://doi.org/10.3390/ph3103040>
- Cacabelos, R., Llovo, R., Fraile, C., & Fernandez-Novoa, L. (2007). Pharmacogenetic aspects of therapy with cholinesterase inhibitors: the role of CYP2D6 in Alzheimer's disease pharmacogenetics. *Current Alzheimer Research*, 4(4), 479–500. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review.
- Cacabelos, R., Martínez, R., Fernandez-Novoa, L., Carril, J. C., Lombardi, V., Carrera,

- I., ... Takeda, M. (2012). Genomics of dementia: APOE - And CYP2D6-related pharmacogenetics. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012.  
<http://doi.org/10.1155/2012/518901>
- Cheeran, M. C.-J., Lokensgard, J. R., & Schleiss, M. R. (2009). Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(1), 99–126, Table of Contents.  
<http://doi.org/10.1128/CMR.00023-08>
- Chu, L. W. (2012). Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi / Hong Kong Academy of Medicine*, 18(3), 228–237. Retrieved from  
[http://www.hkmj.org/article\\_pdfs/hkm1206p228.pdf](http://www.hkmj.org/article_pdfs/hkm1206p228.pdf)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665688>
- Crawford, D. C., Akey, D. T., & Nickerson, D. A. (2005). The patterns of natural variation in human genes. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 6, 287–312. Journal Article, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Review.  
<http://doi.org/10.1146/annurev.genom.6.080604.162309>
- Cruz, V. T., Pais, J., Teixeira, A., & Nunes, B. (2004). Sintomas iniciais de demência de Alzheimer: A percepção dos familiares. *Acta Medica Portuguesa*, 17(6), 435–444.
- Darvesh, S., Hopkins, D. A., & Geula, C. (2003). Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(2), 131–138. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review.  
<http://doi.org/10.1038/nrn1035>
- Degerman Gunnarsson, M., Ingelsson, M., Blennow, K., Basun, H., Lannfelt, L., & Kilander, L. (2016). High tau levels in cerebrospinal fluid predict nursing home placement and rapid progression in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 22. <http://doi.org/10.1186/s13195-016-0191-0>
- Devshi, R., Shaw, S., Elliott-King, J., Hogervorst, E., Hiremath, A., Velayudhan, L., ... Bandelow, S. (2015, December). Prevalence of Behavioural and Psychological

- Symptoms of Dementia in Individuals with Learning Disabilities. (A. Kjaer, Ed.) *Diagnostics*. <http://doi.org/10.3390/diagnostics5040564>
- Doença de Alzheimer não é tratada de forma suficiente a nível mundial | Rádio das Nações Unidas. (2015, September 21). Retrieved September 19, 2016, from <http://www.unmultimedia.org/radio/portuguese/2015/09/doenca-de-alzheimer-nao-e-tratada-de-forma-suficiente-a-nivel-mundial/#.V-AIRKjvJZc.mendeley>
- Evans, W. E., & Relling, M. V. (1999). Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics. *Science*, 286(5439), 487–491. JOUR. Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/286/5439/487.abstract>
- Fridman, C., Gregório, S. P., Neto, E. D., & Ojopi, É. P. B. (2004). Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Revista de Psiquiatria Clinica*, 31(1), 19–25. <http://doi.org/10.1590/S0101-60832004000100004>
- Han, H. J., Kwon, J. C., Kim, J. E., Kim, S. G., Park, J.-M., Park, K. W., ... Cho, S.-J. (2015). Effect of rivastigmine or memantine add-on therapy is affected by butyrylcholinesterase genotype in patients with probable Alzheimer's disease. *European Neurology*, 73(1–2), 23–28. Journal Article, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non-U.S. Gov't. <http://doi.org/10.1159/000366198>
- Hanson, A. J., Craft, S., & Banks, W. A. (2015). The APOE genotype: Modification of therapeutic responses in Alzheimer's disease. *Current Pharmaceutical Design*, 21, 114–120.
- Herrmann, N., Chau, S. A., Kircanski, I., & Lanctot, K. L. (2011). Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs*, 71(15), 2031–2065. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.2165/11595870-000000000-00000>
- Holtzman, D. M., Morris, J. C., & Goate, A. M. (2011). Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century. *Science Translational Medicine*, 3(77), 1–35. <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002369.Alzheimer>
- Humpel, C. (2011). Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease.

- Trends in Biotechnology*, 29(1), 26–32. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.09.007>
- Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Damasio, A. R., & Barnes, C. L. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225(4667), 1168–1170. JOUR. Retrieved from <http://science.sciencemag.org/content/225/4667/1168.abstract>
- Isaza, C. A., Henao, J., Lopez, A. M., & Cacabelos, R. (2000). Isolation, sequence and genotyping of the drug metabolizer CYP2D6 gene in the Colombian population. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 22(9), 695–705. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't.
- Jancova, P., Anzenbacher, P., & Anzenbacherova, E. (2010). Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 154(2), 103–116. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review.
- Jann, M. W., Shirley, K. L., & Small, G. W. (2002). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(10), 719–739. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.2165/00003088-200241100-00003>
- Kaduszkiewicz, H., Zimmermann, T., Beck-Bornholdt, H.-P., & van den Bussche, H. (2005). Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 331(7512), 321–327. Journal Article, Meta-Analysis, Review. <http://doi.org/10.1136/bmj.331.7512.321>
- Kalow, W. (1997). Pharmacogenetics in biological perspective. *Pharmacological Reviews*, 49(4), 369–379. Comparative Study, Journal Article, Review.
- Karch, C. M., Cruchaga, C., & Goate, A. M. (2014). Alzheimer ' s Disease Genetics : From the Bench to the Clinic. *Neuron*, 83(1), 11–26. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.041>.Alzheimer
- Kato, T. (2007). Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry and*

- Clinical Neurosciences*, 61(1), 3–19. Journal Article, Review.  
<http://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01604.x>
- Kawas, C. H., Kim, R. C., Sonnen, J. A., Bullain, S. S., Trieu, T., & Corrada, M. M. (2015). Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old: The 90+ Study . *Neurology* , 85(6), 535–542. JOUR.  
<http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001831>
- Kunugi, H., Nanko, S., Ueki, A., Otsuka, E., Hattori, M., Hoda, F., ... Collier, D. A. (1997). High and low activity alleles of catechol-O-methyltransferase gene: ethnic difference and possible association with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 221(2–3), 202–204. Clinical Trial, Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't.
- Kurz, A., & Pernecky, R. (2011). Novel insights for the treatment of Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(2), 373–379. Journal Article, Review. <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.018>
- Lam, B., Hollingdrake, E., Kennedy, J. L., Black, S. E., & Masellis, M. (2009). Cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease and Lewy body spectrum disorders: the emerging pharmacogenetic story. *Human Genomics*, 4(2), 91–106.  
<http://doi.org/10.1186/1479-7364-4-2-91>
- Lanctot, K. L., Herrmann, N., Yau, K. K., Khan, L. R., Liu, B. A., LouLou, M. M., & Einarson, T. R. (2003). Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 169(6), 557–564. Clinical Trial, Comparative Study, Journal Article, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- Lemere, C. A. (2013). Immunotherapy for Alzheimer ' s disease : hoops and hurdles, 1–6. <http://doi.org/10.1186/1750-1326-8-36>
- Loveman, E., Green, C., Kirby, J., Takeda, A., Picot, J., Payne, E., & Clegg, A. (2006). The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technology Assessment (Winchester,*



- England*), 10(1), iii–iv, ix–xi, 1–160. Journal Article, Review.
- Loy, C., & Schneider, L. (2006). Galantamine for Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD001747. Journal Article, Meta-Analysis, Review.  
<http://doi.org/10.1002/14651858.CD001747.pub3>
- Malhotra, A. K., Murphy, G. M. J., & Kennedy, J. L. (2004). Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *The American Journal of Psychiatry*, 161(5), 780–796. Comparative Study, Journal Article, Review.  
<http://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.780>
- Marksteiner, J., Hinterhuber, H., & Humpel, C. (2007). Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer’s disease: beta-amyloid(1–42), tau, phospho-tau-181 and total protein. *Drugs of Today (Barcelona, Spain : 1998)*, 43(6), 423–431. Journal Article, Review. <http://doi.org/10.1358/dot.2007.43.6.1067341>
- Mayeux, R. (2006). Epidemiology of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.*, 20(0893–0341 (Print)), S58–S62.
- McCorquodale, D., & Myers, A. J. (2008). Biomarkers in the diagnosis and treatment of Alzheimer’s disease: potential and pitfalls. *Biomarkers in Medicine*, 2(3), 209–214. Journal Article. <http://doi.org/10.2217/17520363.2.3.209>
- Micuda, S., Mundlova, L., Anzenbacherova, E., Anzenbacher, P., Chladek, J., Fuksa, L., & Martinkova, J. (2004). Inhibitory effects of memantine on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60(8), 583–589. Journal Article.  
<http://doi.org/10.1007/s00228-004-0825-1>
- Mizutani, T. (2003). PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metabolism Reviews*, 35(2–3), 99–106. Journal Article, Review.  
<http://doi.org/10.1081/DMR-120023681>
- Mohamed, T., Shakeri, A., & Rao, P. P. N. (2016). Amyloid cascade in Alzheimer’s disease: Recent advances in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 113, 258–272. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov’t,

Review. <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.049>

Nelson, P. T., & Schmitt, F. a. (2011). Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological genetic, and epidemiological human studies, *121*(5), 571–587. <http://doi.org/10.1007/s00401-011-0826-y>.Alzheimer

Noetzli, M., & Eap, C. B. (2013). Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Pharmacokinetics*, *52*(4), 225–241. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.1007/s40262-013-0038-9>

Noetzli, M., Guidi, M., Ebbing, K., Eyer, S., Wilhelm, L., Michon, A., ... Eap, C. B. (2013). Population pharmacokinetic study of memantine: effects of clinical and genetic factors. *Clinical Pharmacokinetics*, *52*(3), 211–223. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't. <http://doi.org/10.1007/s40262-013-0032-2>

Noetzli, M., Guidi, M., Ebbing, K., Eyer, S., Zumbach, S., Giannakopoulos, P., ... Eap, C. B. (2013). Relationship of CYP2D6, CYP3A, POR, and ABCB1 genotypes with galantamine plasma concentrations. *Therapeutic Drug Monitoring*, *35*(2), 270–275. Journal Article, Multicenter Study, Research Support, Non-U.S. Gov't. <http://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318282ff02>

Nogueira, B. F., Almeida, C. R. De, & Ojopi, E. P. B. (2006). Farmacogenética de doenças neurológicas, *39*(4).

Ozawa, S., Soyama, A., Saeki, M., Fukushima-Uesaka, H., Itoda, M., Koyano, S., ... Sawada, J.-I. (2004). Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3As and MDR1/ABCB1. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, *19*(2), 83–95. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review.

Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer ' s Disease. *Mt Sinai J Med*, *77*(1), 32–42. <http://doi.org/10.1002/msj.20157>.Neuropathology

Pilotto, A., Franceschi, M., D'Onofrio, G., Bizzarro, A., Mangialasche, F., Cascavilla, L., ... Seripa, D. (2009). Effect of a CYP2D6 polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Neurology*, *73*(10), 761–767. Comparative Study, Journal Article, Multicenter Study, Research Support, Non-

- U.S. Gov't. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b6bbe3>
- Pleckaityte, M. (2010). Alzheimer's disease: a molecular mechanism, new hypotheses, and therapeutic strategies. *Medicina*, 46(8), 70–76. <http://doi.org/10.1182/blood-2011-08-371559>
- Poirier, J., Delisle, M. C., Quirion, R., Aubert, I., Farlow, M., Lahiri, D., ... Gilfix, B. M. (1995, December). Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Pooler, A. M., Polydoro, M., Wegmann, S., Nicholls, S. B., Spires-Jones, T. L., & Hyman, B. T. (2013). Propagation of tau pathology in Alzheimer's disease: identification of novel therapeutic targets. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(5), 49. <http://doi.org/10.1186/alzrt214>
- Povova, J., Ambroz, P., Bar, M., Pavukova, V., Sery, O., Tomaskova, H., & Janout, V. (2012). Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, 156(2), 108–14. <http://doi.org/10.5507/bp.2012.055>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*, 84. <http://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>
- Qiu, C., Kivipelto, M., & Von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 111–128. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318212ba87>
- Reddy, P. H. (2012). Abnormal Tau, Mitochondrial Dysfunction, Impaired Axonal Transport of Mitochondria, and SSynaptic Deprivation in Alzheimer's Disease, 136–148. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.07.052>.Abnormal
- Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., & Mobius, H. J. (2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 348(14), 1333–1341. Clinical Trial, Journal Article, Multicenter

- Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa013128>
- Roses, A. D. (2004). Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nature Reviews. Genetics*, 5(9), 645–656. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.1038/nrg1432>
- Salawu, F. K., Umar, J. T., & Olokoba, A. B. (2011). Alzheimer's disease: a review of recent developments. *Annals of African Medicine*, 10(2), 73–79. Journal Article, Review. <http://doi.org/10.4103/1596-3519.82057>
- Santana, I., Farinha, F., Freitas, S., Rodrigues, V., & Carvalho, Á. (2015). Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal : Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. [The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs]. *Acta Medica Portuguesa*, 28(2), 182–189. <http://doi.org/0870-399X>
- Scarpini, E., Scheltens, P., & Feldman, H. (2003). Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *The Lancet. Neurology*, 2(9), 539–547. Journal Article.
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., Strooper, B. de, Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet*, 1(15), 15056. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- Schlachetzki, J. C. M., Saliba, S. W., & de Oliveira, A. C. P. (2013). Studying neurodegenerative diseases in culture models. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35(SUPPL.2), 92–100. <http://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1159>
- Sharp, A. J., Cheng, Z., & Eichler, E. E. (2006). Structural variation of the human genome. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 7, 407–442. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.1146/annurev.genom.7.080505.115618>
- Solomon, B., Koppel, R., Hanan, E., & Katzav, T. (1996). Monoclonal antibodies inhibit in vitro fibrillar aggregation of the Alzheimer beta-amyloid peptide.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(1), 452–5. <http://doi.org/10.1073/pnas.93.1.452>
- Sonali, N., Tripathi, M., Sagar, R., Velpandian, T., & Subbiah, V. (2013). Clinical effectiveness of rivastigmine monotherapy and combination therapy in Alzheimer's patients. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(2), 91–97. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't. <http://doi.org/10.1111/cns.12036>
- Soreq, H., & Seidman, S. (2001, April). Acetylcholinesterase--new roles for an old actor. *Nature Reviews. Neuroscience*. Editorial, Review, England. <http://doi.org/10.1038/35067589>
- St. George-Hyslop, P. (2000). Molecular genetics of Alzheimer's disease. In *Molecular genetics of Alzheimer's disease* (pp. 183–199).
- Sun. (2012). Review of drugs for Alzheimer's disease. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 6(6), 285–290. <http://doi.org/10.5582/ddt.2012.v6.6.285>
- Thies, William, B. L. (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, 9(2), 208–245. <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.003>
- Vandenberghe, R., Rinne, J. O., Boada, M., Katayama, S., Scheltens, P., Vellas, B., ... Black, R. S. (2016). Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 18. <http://doi.org/10.1186/s13195-016-0189-7>
- Varsaldi, F., Miglio, G., Scordo, M. G., Dahl, M.-L., Villa, L. M., Biolcati, A., & Lombardi, G. (2006). Impact of the CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma concentrations and clinical outcome of donepezil in Alzheimer's disease patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62(9), 721–726. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't. <http://doi.org/10.1007/s00228-006-0168-1>
- Verghese, J., Lipton, R. B., Hall, C. B., Kuslansky, G., & Katz, M. J. (2003). Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*, 61(12), 1667–1672. Journal Article, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.
- Wimo, A., Winblad, B., & Grafstrom, M. (1999). The social consequences for families

with Alzheimer's disease patients: potential impact of new drug treatment.

*International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(5), 338–347. Journal Article, Review.

Winblad, B., Cummings, J. L., Andreasen, N., Grossberg, G., Onofrj, M., Sadowsky, C., ... Lane, R. (2007). A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(5), 456–467.

Comparative Study, Journal Article, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial. <http://doi.org/10.1002/gps.1788>

Xie, H.-G., Prasad, H. C., Kim, R. B., & Stein, C. M. (2002). CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(10), 1257–1270. Journal Article, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Review.

Yang, Z., Zhou, X., & Zhang, Q. (2013). Effectiveness and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 36(3), 445–458. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.3233/JAD-130395>

Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2013). Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(1), 19–33. <http://doi.org/10.1177/1756285612461679>

Yoritaka, A., Hattori, N., Yoshino, H., & Mizuno, Y. (1997). Catechol-O-methyltransferase genotype and susceptibility to Parkinson's disease in Japan. Short communication. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 104(11–12), 1313–1317. Clinical Trial, Journal Article. <http://doi.org/10.1007/BF01294732>

Zotova, E., Bharambe, V., Cheaveau, M., Morgan, W., Holmes, C., Harris, S., ... Boche, D. (2013). Inflammatory components in human Alzheimer's disease and after active amyloid- $\beta$ 42 immunization. *Brain : A Journal of Neurology*, 136(Pt 9), 2677–96. <http://doi.org/10.1093/brain/awt210>